

University of Groningen

Factoren die de insuline gevoeligheid beïnvloeden

Numan, Witte

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1980

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Numan, W. (1980). *Factoren die de insuline gevoeligheid beïnvloeden*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

w. numan

**FACTOREN DIE DE
INSULINE GEVOELIGHEID
BEINVLOEDEN**

FACTOREN DIE DE INSULINE GEVOELIGHEID BEINVLOEDEN

STELLINGEN

I.

De "Corrected Insulin Response" is een betere parameter van de β -cel functie dan de insulinogene index.

II.

De insuline gevoeligheid neemt af na een orale glucose belasting.

III.

De toekomst van de diabetes regulatie ligt in "open loop" infusie systemen.

IV.

Het maken van een I.V.P. bij een patient met hypertensie moet geen gewoonte, maar een uitzondering zijn.

V.

Verandering van het plasma triglyceriden gehalte heeft geen invloed op de concentratie van het apoproteïne van de H.D.L.-fractie.

VI.

Marihuana tijdens chemotherapie heeft doorgaans geen duidelijk voordeel boven de conventionele anti-emetica.

VII.

Transspheenoïdale adenectomie van de hypophyse lijkt voor de naaste toekomst de aangewezen behandeling te zijn van het microadenoom van de hypophyse.

VIII.

Het risico van de subtotale strumectomie bij de behandeling van de patient met hyperthyreoïdie is groter dan het risico van de behandeling met radioactief jodium.



IX.

Het sodabad bij de geïnfecteerde diabetische voet is de eerste aanzet tot amputatie.

X.

Rendementsberekeningen worden in de geneeskunde zelden gemaakt.

XI.

Bij verdenking op het bestaan van sarcoïdosis moet men overwegen om als eerste ingreep een biopsie uit de onderlip te doen.

XII.

De zeilplank is in tegenstelling tot andere zeilvaartuigen behalve van een goede stuurinrichting ook nog voorzien van een goede reminrichting.

Stellingen
behorende bij het proefschrift van
W. Numan

Factoren die de insuline gevoeligheid beïnvloeden

Groningen 1980

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

FACTOREN DIE DE INSULINE GEVOELIGHEID BEINVLOEDEN

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op gezag van de Rector Magnificus Dr. J. Borgman
in het openbaar te verdedigen op woensdag 26 maart 1980
des namiddags te 4.00 uur

door

WITTE NUMAN

geboren te Gorredijk

1980

DRUKKERIJ VAN DENDEREN B.V.
GRONINGEN

Promotores: Prof. Dr. W. D. Reitsma
 Prof. Dr. H. Doorenbos
Referent: Dr. W. J. Sluiter

Dit onderzoek maakt deel uit van een Fungo project (werkgemeenschap hormonale Regulatie van de koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling).

De uitgave van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van Servier Nederland.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd verricht op de afdeling klinische endocrinologie (hoofd prof. dr. H. Doorenbos) van de kliniek voor inwendige geneeskunde (hoofd prof. dr. E. Mandema).

Mevr. G. A. Dekens-Beuving verzorgde het typewerk.

De tekeningen werden gemaakt door dhr. J. Brouwer.

Mijn grote dank betuig ik aan prof. dr. W. D. Reitsma, prof. dr. H. Doorenbos en dr. W. J. Sluiter, verder aan allen die mij geholpen hebben bij het tot stand komen van dit proefschrift.

INHOUD

INLEIDING

Hoofdstuk I

INSULINE EN GLUCAGON AFGIFTE	1
--	---

Hoofdstuk II

CORRECTED INSULIN RESPONSE (C.I.R.) EN PERIFERE INSULINE ACTIVITEIT (A)	8
--	---

Hoofdstuk III

KLINISCH ONDERZOEK MET BEHULP VAN DE C.I.R. EN DE A	19
---	----

Hoofdstuk IV

EFFECTEN VAN ALCOHOL, VAN EEN HERHAALDE GLUCOSEBELASTING EN VAN EEN KOOLHYDRAATARM DIEET OP DE C.I.R. EN DE A	31
--	----

Hoofdstuk V

DE KUNSTMATIGE β -CEL (BIOSTATOR), BESCHRIJVING EN ENKELE KLINISCHE TOEPASSINGEN	42
---	----

Hoofdstuk VI

INVLOED VAN GLUCOSE TOEDIENING OP DE PERIFERE INSULINE ACTIVITEIT EN HET EFFECT VAN HYPERGLUCAGONAEMIE OP HET BLOEDSUIKER GEHALTE BIJ JUVENIELE DIABETES PATIENTEN	64
--	----

ADDENDUM: BEPALINGSMETHODEN	73
---------------------------------------	----

SAMENVATTING	74
------------------------	----

SUMMARY	76
-------------------	----

RÉSUMÉ	79
------------------	----

LITERATUUR	81
----------------------	----

INLEIDING

Bij het ontstaan van diabetes mellitus kan naast een verminderde insuline afgifte een afname van de gevoeligheid voor de werking van insuline een rol spelen. Reeds in 1936 werd hierop door Himsworth gewezen (1), die aan de optredende daling van de bloedsuiker spiegel na intraveneuze insuline toediening twee groepen van diabetici kon onderscheiden, de insuline gevoelige en de insuline ongevoelige.

Toen het later mogelijk werd met behulp van de radio-immunologische methode op een betrouwbare wijze insuline spiegels te meten werd door Yalow en Berson (2,3) gevonden dat bij patienten met een overgewichtsdiaabetes mellitus na glucose belasting vaak hogere insuline spiegels aanwezig waren dan bij gezonden met een normaal lichaamsgewicht. Veel andere auteurs vonden dat de stoornis in de koolhydraat tolerantie niet parallel verloopt aan de mate van insuline deficiëntie (4 t/m 14). Bij overgewicht bestaat een verminderde gevoeligheid voor insuline.

Door Sluiter (15) werd een mathematische afleiding ontwikkeld, waarbij het mogelijk werd aan de hand van de gemeten insuline en glucose spiegels na orale belasting met glucose, het aandeel van de insuline afgifte en het aandeel van de perifere insuline activiteit, die samen leiden tot de glucose tolerantie, gescheiden te meten.

De insuline afgifte, die beschouwd kan worden als een maat voor de β -cel functie, wordt hierbij uitgedrukt als "Corrected Insulin Response" (C.I.R.). De C.I.R. is onafhankelijk van de bereikte bloed glucose waarde. Voor de perifere insuline activiteit werd het symbool A gekozen. Met behulp van de berekening van C.I.R. en A werd getracht een beter inzicht te krijgen in het mechanisme van de veranderingen van de koolhydraat tolerantie in een aantal situaties, waarvan het bekend is dat ze gepaard kunnen gaan met een verminderde glucose tolerantie. Tijdens het onderzoek bleek, dat het herhalen van een orale glucose belasting test binnen 24 uur van negatieve invloed was op de bij de tweede OGTT te meten insuline activiteit. Dit leidde tot de vraagstelling of een dergelijk effect ook aantoonbaar is bij patienten met een juveniel type van diabetes mellitus, hetgeen consequenties zou kunnen hebben voor de praktische behandeling.

INSULINE EN GLUCAGON AFGIFTE

I. INSULINE AFGIFTE

1) *Basale insuline afgifte*

Glucose is de belangrijkste prikkel voor de insuline afgifte van de β -cel: kleine veranderingen in het glucosegehalte worden onmiddellijk gevolgd door een aangepaste insuline afgifte.

Insuline ontstaat uit proinsuline. Proinsuline bestaat uit een gesloten aminozuurketen waar het C-peptide gedeelte uit wordt afgesplitst, waarna insuline overblijft, bestaande uit twee ketens verbonden door zwavelbruggen. De β -cel scheidt voornamelijk insuline en C-peptide af, slechts een kleine hoeveelheid proinsuline komt in de bloedbaan terecht (16,17). De basale insuline productie schommelt tussen 22 en 28 E per 24 uur, hiervan wordt 50 à 60% gemetaboliseerd door de lever (18 t/m 22).

De insuline spiegel is in nuchtere toestand doorgaans lager dan 20 μ E/ml, de bloedsuiker hierbij varieert tussen 80 en 100 mg/100 ml. Na 72 uur vasten daalt de bloedsuiker bij mannen tot ongeveer 70 mg/100 ml en de insuline spiegel is dan gezakt naar ongeveer 8 μ E/ml (23). Bij vrouwen liggen deze waarden aanmerkelijk lager. De bloedsuiker spiegel is dan ongeveer 40 mg/100 ml en de bijbehorende insuline spiegel ongeveer 4 μ E/ml.

Naarmate de bloedsuiker spiegel lager is, is de β -cel minder goed in staat insuline af te geven. Wanneer de bloedsuiker spiegel omlaag gebracht wordt door intraveneuze toediening van ethanol bij personen, die 36 uur gevast hebben of wanneer de bloedsuiker spiegel door toediening van visseninsuline omlaag gebracht wordt, daalt de endogene insuline spiegel zowel bij patienten met maturity onset diabetes als bij niet-diabeten (24 t/m 27). In vitro werd aangetoond, dat er een bepaalde drempel van bloedglucose nodig is, die tussen 50 en 80 mg/100 ml ligt, om de β -cel tot

insuline afgifte aan te zetten (28,29), terwijl in vivo werd aangetoond, dat exogeen glucagon, dat via een stimulering van het adenyl cyclase de insuline afgifte bevordert, niet werkzaam is bij een bloedsuiker lager dan 50 mg/100 ml (22).

De bloedsuiker spiegel is niet alleen van belang voor de insuline afgifte, maar heeft ook invloed op de insuline synthese (30). Maldonato (31) kan bij een bloedsuiker beneden de 50 mg/100 ml geen insuline synthese aantonen, Lin (32) vindt dat deze drempel bij 75 mg/100 ml ligt. Er bestaat dus een zekere correlatie tussen de nuchtere bloedsuiker spiegel, de insuline afgifte en de insuline synthese.

Dit geldt ook voor patienten met een maturity onset diabetes. Bij deze groep patienten worden insuline spiegels passend bij normoglycaemie gevonden. Wordt de bloedsuiker met visseninsuline teruggebracht naar een normale waarde, dan daalt bij deze patienten de endogene insuline spiegel naar een waarde die onder het normale ligt (33). Deze gegevens wijzen op een verminderde gevoeligheid van de β -cel voor glucose.

Basaal verhoogde insuline spiegels in combinatie met normale bloedsuikers worden gevonden bij adipositas (34,35), bij acromegalie en bij de ziekte van Cushing als uiting van insuline resistentie. Reaven en Olefsky menen bij sommige patienten met chemische diabetes mellitus aanwijzingen te vinden voor insuline resistentie (13,36). Zij schrijven hier een primaire betekenis aan toe en interpreteren de door hun gevonden basale insuline spiegels als een gevolg van deze insuline resistentie.

2) *Insuline afgifte na een orale glucose belasting*

Na het oraal toedienen van glucose, wordt de glucose piek en daarmee ook de insuline piek binnen 30 à 45 minuten bereikt (37 t/m 39).

De relatie tussen de glucose en de insuline spiegel is niet lineair. De dose response curve vertoont een exponentieel verloop. De consequentie hiervan is dat een verandering van het bloedsuiker gehalte een sterkere response geeft naarmate de bloedsuiker uitgangswaarde op een hoger niveau ligt (37, figuur 1). Bij een verminderde glucose tolerantie is deze curve naar rechts verschoven, hetgeen betekent, dat bij een zelfde bloedsuiker waarde minder insuline wordt afgegeven.

Van belang voor de insuline response is niet alleen de glucose spiegel, maar ook de wijze waarop glucose wordt toegediend. Na orale glucose

toediening worden hogere insuline waarden gevonden dan na intraveneuze glucose toediening (38 t/m 40). In 1964 concludeert MacIntyre (41,42) hieruit dat een hormoon uit het jejunum, samen met glucose, de β -cel stimuleert tot het afgeven van insuline en verantwoordelijk is voor de grotere insuline afgifte na een orale glucose belasting. Aanvankelijk leek secretine een belangrijke rol te spelen bij de versterkte insuline response in zoverre, dat het de insuline afgifte bevordert (43 t/m 45). Lerner en Porte (46) vinden echter dat alleen de acute insuline afgifte door secretine wordt versterkt, het niet stijgen van de secretine spiegel na een maaltijd of na glucose toediening pleit tegen een belangrijke physiologische rol van het secretine. Buchanan vindt zelfs een daling van het secretine gehalte onder invloed van glucose (48). Het gastrine heeft geen grote invloed op de glucose stofwisseling. Slechts in hoge doseringen geeft het een insuline afgifte (44,49), ook de gastrine spiegels stijgen nauwelijks na een orale glucose belasting.

Het meest in de belangstelling staat momenteel het gastric inhibitory polypeptide (G.I.P.). Het G.I.P. geeft in physiologische dosering samen met glucose intraveneus een versterking van de insuline response, die langdurig aanhoudt (50). Het G.I.P. stijgt tijdens een orale glucose belasting, maar niet tijdens intraveneuze toediening van glucose (51,52). Ook triglyceriden en aminozuren intraveneus gegeven, veroorzaken een stijging van het G.I.P. (53,54). Bij patienten met maturity onset diabetes is de G.I.P. response na glucose per os versterkt, terwijl de insuline piek lager ligt en later optreedt dan bij normalen. Er treedt een paradoxale glucagon stijging op, de glucagon piek valt samen met de G.I.P. piek. Ross en medewerkers (55) suggereren, dat er een verminderde feed back inhibitie door insuline van het G.I.P. is en dat daardoor het glucagonotrope effect van het G.I.P. tot uiting komt. Anderzijds vinden Andersen (56) en Service (57) geen daling van het G.I.P. na insuline toediening. Ook andere gastrointestinale hormonen zijn op hun insulinoatroop effect onderzocht. Het G.I.P. lijkt de grootste kans te maken het hormoon te zijn dat de insuline afgifte na orale voedsel opname versterkt. Daarom is wel voorgesteld de afkorting G.I.P. niet meer te laten staan voor Gastric Inhibitory Polypeptide (polypeptide dat een remming van de maagzuur secretie bewerkstelligt), maar voor Glucose dependent Insulin releasing Polypeptide.

3) *Insuline afgifte na een intraveneuze glucose toediening*

Glucose infusie geeft een vroege en een late insuline piek. Bij diabeten ontbreekt frequent de eerste piek (58). Porte (59) stelt dat er twee insuline "pools" zijn. Het vroegste symptoom van diabetes is een stoornis van de acute insuline afgifte uit de kleine insuline "pool", terwijl er geen verandering is opgetreden in de grotere "synthesis related pool" (60). Ook Grodsky (61) ontwikkelt een twee compartimenten model: een kleine hoeveelheid insuline is opgeslagen, die vrijkomt zodra een bepaalde glucose drempel wordt overschreden, de latere trager verlopende insuline afgifte komt uit het grotere compartiment. Cerasi verwerpt dit twee compartimenten model later (62), omdat de dose response curve van de vroege insuline piek gelijk is aan de dose response curve van de late insuline piek. Glucose vormt het signaal voor een snellere insuline afgifte, die blijft zolang zijn extracellulaire concentratie verhoogd is. Afhankelijk van de glucose concentratie en de tijdsduur wordt het glucose signaal versterkt. Tegelijkertijd wordt het vrijkomen van insuline door zijn eigen concentratie in het bloed geremd. Het netto resultaat is een insuline afgifte met snelle en langzame fase. Guyton en medewerkers (63) menen dat er wel twee insuline compartimenten zijn, waarbij zij zich voorstellen, dat de snelle insuline afgifte gereguleerd wordt door veranderingen in een polymerisch eiwit, gelegen in of vlakbij de celmembraan. Daardoor wordt onder invloed van glucose het insuline, dat gebonden is aan het eiwit, losgelaten. Chacra (64) vindt slechts een enkelvoudige insuline afgifte bij honden na glucose toediening via een duodenum sonde. Hij stelt dat het bifasisch insuline patroon het resultaat is van het geven van een extreme hoeveelheid glucose. Voordien wees deze groep er al op, dat een vroege en een late insuline piek alleen gezien wordt na voorbereiding met een normale hoeveelheid koolhydraten in het dieet (65). Evenals bij een orale glucose belasting vertoont de dose response curve bij een intraveneuze glucose belasting, zowel bij diabetici als bij niet-diabetici, bij de vroege en bij de late insuline response een exponentieel verloop (66).

4) *C-peptide als maat voor de β -cel functie*

De β -cel secerneert equimolaire hoeveelheden insuline en C-peptide (67,68), terwijl slechts een kleine hoeveelheid proinsuline als β -cel product

in de bloedbaan terug te vinden is (16). Het C-peptide heeft geen biologische effecten (69). In tegenstelling tot insuline wordt alleen een geringe hoeveelheid C-peptide in de lever afgebroken (70,22). De klaring van C-peptide vindt hoofdzakelijk plaats in de nieren (71). Hogere C-peptide concentraties worden dan ook gevonden bij een gestoorde nierfunctie en na nefrectomie (72). Doordat de lever de helft van het geproduceerde insuline wegvangt en insuline een veel kortere halfwaarde tijd heeft, is de molaire ratio tussen C-peptide en insuline in het perifere bloed 5:1. Na β -cel stimulatie daalt deze verhouding tot ongeveer 2:1 (73).

De C-peptide concentratie kan gebruikt worden als een indicator van het endogeen geproduceerde insuline in aanwezigheid van exogeen insuline.

Circulerende antistoffen tegen insuline maken het onmogelijk de gewone radioimmunologische bepaling van insuline te gebruiken. Bepaling van het vrije insuline is een bewerkelijke zaak, zodat de C-peptide spiegel veel gebruikt wordt als maat van de endogene β -cel functie. Insuline antistoffen reageren ook met proinsuline. Dit complex wordt in principe meegemeten in de C-peptide bepaling. Wanneer nodig, kan dit complex eerst worden verwijderd door polyethyleenglycol precipitatie voordat het C-peptide wordt bepaald (74).

C-peptide bepaling is verder van nut wanneer bij een patient met ernstige hypoglycaemieën gedifferentieerd moet worden tussen het bestaan van een insulinoom en exogene insuline toediening (75,76).

II. GLUCAGON AFGIFTE

Glucagon is sinds het werk van Unger opnieuw in de belangstelling gekomen. Echter in 1923 al, bleek dat waterige pancreas extracten bij gedepancreateerde honden een hyperglycaemie te weeg brengen. Kimball en Murlin schreven dit toe aan een hormoon dat zij glucagon noemden.

Glucagon wordt afgegeven door de α -cellen van het pancreas. De α -cellen vormen de buitenste cellaag van de eilandjes van Langerhans en omgeven de β -cellen. Her en der verspreid liggen de somatostatine producerende δ -cellen (77). Gap junctions (intercellulaire verbindingen) tussen α -, β - en δ -cellen zijn electronenmicroscopisch aangetoond.

Een wisselwerking tussen insuline, glucagon en somatostatine op het niveau van de eilandjes van Langerhans is waarschijnlijk, waarbij soma-

tostatine een inhibitie van zowel de glucagon- als van de insuline secretie geeft (78,79). Naast de bovengenoemde hormonen produceren de α_1 -cellen van de eilandjes nog het vasoactive intestinal polypeptide (V.I.P.). De betekenis van deze stof is nog niet geheel duidelijk, dit geldt eveneens voor het door de eilandjes van Langerhans geproduceerde pancreatic polypeptide.

De afgifte van glucagon wordt bevorderd door aminozuren (80,81), hypoglycaemie (82,83) en door het G.I.P. (84). Glucose, ketonlichamen en vetzuren remmen de glucagonafgifte (82,83,85,86).

Glucagon bindt zich aan specifieke membraan receptoren in de lever (87). Activering van glycogenolyse en gluconeogenese vindt dan via het adenyl cyclase systeem plaats. Glucagon bevordert bovendien de lipolyse en ketogenese (88). Hieruit blijkt duidelijk een antagonisme tussen insuline en glucagon, waarbij insuline een anabole en glucagon een katabole werking heeft. Een overmatige katabole werking van glucagon zou tegengegaan worden, doordat glucagon gelijktijdig de insuline afgifte stimuleert. De afbraak van glucagon vindt in de lever en de nieren plaats (89). Bij uremie worden net als bij lever cirrhose en lever insufficiëntie verhoogde glucagon spiegels gevonden (90 t/m 92). De verhoogde glucagon spiegels bij vasten zouden eerder berusten op een verminderde glucagon klaring dan op een hypersecretie, terwijl bij langdurig vasten de glucagon spiegel daalt tot een normale waarde door een verminderde productie (93).

Bij niet-diabeten daalt het glucagon gehalte onder invloed van een stijgende bloedsuiker (82,83). Bij diabeten zijn, zeker gerelateerd aan de bloedsuiker waarden, de glucagon spiegels verhoogd. Deze hyperglucagonaemie is dan ook mede verantwoordelijk gesteld voor de pathogenese van diabetes mellitus (80,94,95) en gaf aanleiding tot de bihormonale theorie (95), waarbij behalve de insuline deficiëntie ook de hyperglucagonaemie als oorzaak voor het ontstaan van diabetes mellitus wordt beschouwd.

Infusie van somatostatine geeft een daling van de bloedsuiker spiegel, wat verklaard wordt door een daling van de glucagon secretie. Infusie van een kleine hoeveelheid glucagon doet de bloedsuiker daling weer teniet (96). Gerich (97) kan bij juveniele diabetici, na onthouden van insuline, door somatostatine toediening een ernstige hyperglycaemie en hyperketonaemie verhinderen. Toevoegen van glucagon geeft een stijging van de bloedsuiker en van het beta-hydroxyboterzuur. Ook met behulp van de kunstmatige β -cel kon aangetoond worden, dat de insuline behoefte tijdens

somatostatine infusie minder groot is (98). Tegen deze bihormonale theorie pleit het werk van Felig: in aanwezigheid van insuline is ook een langdurige hyperglucagonaemie niet in staat een ernstige hyperglycaemie te veroorzaken, dat is wel het geval in afwezigheid van insuline (99). Bovendien zou het effect van een hyperglucagonaemie tijdelijk zijn (100). Bloomgarden vindt echter, dat er een persisterend effect van glucagon is op de glucose productie (101) en suggereert, dat glucagon wel een belangrijke rol speelt bij de hyperglycaemie veroorzaakt door insuline tekort.

Samenvattend kan gezegd worden, dat glucagon zonder meer een belangrijke rol speelt bij de glucose stofwisseling. In hoeverre de verhoogde glucagon spiegels, die bij diabetes patienten gevonden worden, van pathogenetische betekenis zijn, blijft vooralsnog onopgelost, omdat dit ook een gevolg zou kunnen zijn van de afwijkende koolhydraat stofwisseling.

Hoofdstuk II

CORRECTED INSULIN RESPONSE (C.I.R.) EN PERIFERE INSULINE ACTIVITEIT (A)

Deze begrippen werden geformuleerd door Sluiter en voor het eerst gepubliceerd in 1976 in Diabetes (15).

De afleiding van de Corrected Insulin Response en van de Perifere Insulin Activiteit wordt hieronder in het kort besproken.

I. DE AFLEIDING VAN DE CORRECTED INSULIN RESPONSE

De glucose tolerantie wordt bepaald door de β -cel functie en door de perifere insuline gevoeligheid. De glucose tolerantie kan getest worden door middel van een orale of intraveneuze glucose belasting. De reproduceerbaarheid van de bloedsuikers verkregen tijdens een orale glucose belasting is slecht. Er is een grote intra-individuele variabiliteit van het plasma glucose gehalte na een herhaalde identieke glucose belasting (102 t/m 106). Ook insuline spiegels en insuline-glucose ratio's kunnen van dag tot dag sterk wisselen (106). De reproduceerbaarheid van een intraveneuze glucose belasting is niet beter (107). De tot nu gebruikelijke parameters voor de β -cel functie zijn: de bereikte insuline spiegel I, de insuline-glucose ratio $\frac{I}{G}$ en de ratio tussen de stijging van de insuline en glucose spiegels

$\frac{I}{G}$, allen tijdens glucose belasting.

Behalve door een slechte reproduceerbaarheid worden deze parameters ook nog beïnvloed door de glucose uitgangswaarden tijdens een orale glucose belasting. De relatie tussen de insuline en glucose spiegels is namelijk niet lineair. De dose response curve vertoont een exponentieel verloop (fig. 1, 37). Het gevolg hiervan is, dat een identieke glucose stijging

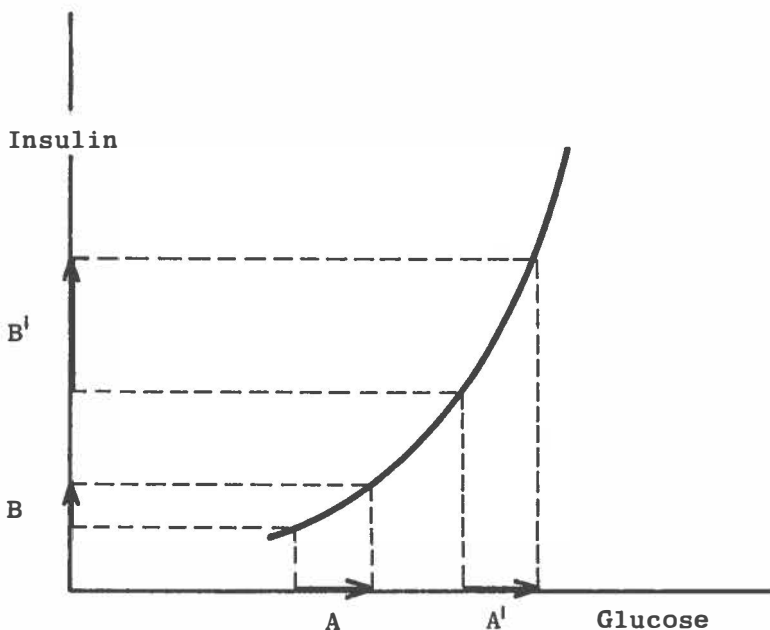


Fig. 1. De normale relatie tussen glucose en insuline spiegels (naar Cerasi e.a., 37).

een grotere insuline response geeft naarmate de glucose uitgangswaarde op een hoger niveau ligt. I , $\frac{I}{G}$ en $\frac{\Delta I}{\Delta G}$ worden derhalve beïnvloed door deze uitgangswaarde. Het is echter mogelijk een parameter af te leiden, die de β -cel functie weergeeft onafhankelijk van de glucose spiegel (15). Tijdens een orale glucose belasting is er een positieve correlatie tussen G en $\frac{I}{G}$. Verbinding van de 10 minuten en 30 minuten waarden van G en $\frac{I}{G}$ geeft in alle gevallen een lijn met een positieve helling (fig. 2). De formule van de lijn, die voor deze groep personen de gemiddelde helling weergeeft, is $\frac{I}{G} = 0,0118(G-68,56)$. De helling van deze lijn (0,0118) wordt gekozen als parameter van de β -cel response en Corrected Insulin Response "C.I.R." genoemd. Om hanteerbare getallen te krijgen wordt bij de definiëring van de Corrected Insulin Response 70 in plaats van 68,56

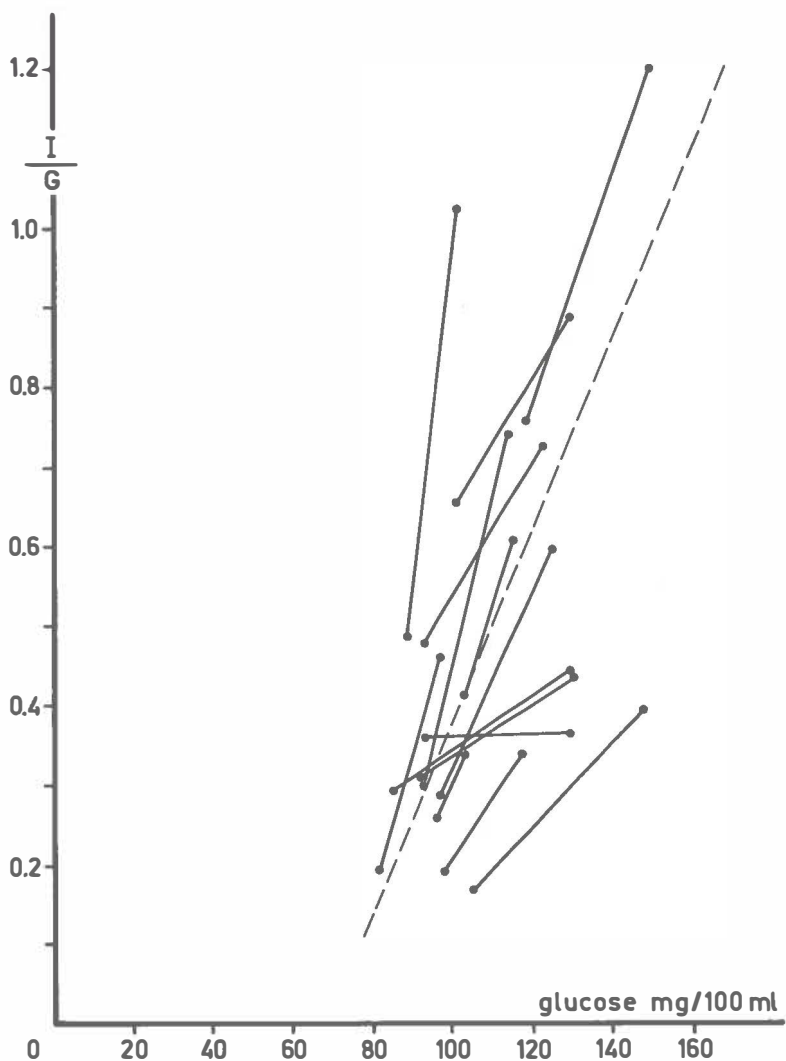


Fig. 2. Relatie I/G en G tijdens een orale glucose belasting. (Diabetes 25:241 1976).

gebruikt, waarna het geheel met 100 wordt vermenigvuldigd. Derhalve wordt de Corrected Insulin Response C.I.R. = $\frac{I(100)}{G(G-70)}$. (Met I in $\mu\text{E}/\text{ml}$ en G in $\text{mg}/100 \text{ ml}$).

Onder C.I.R. wordt de gemiddelde waarde verstaan, die verkregen wordt in de periode dat de bloedsuiker waarde en de insuline waarde stijgen tijdens een G.T.T. Alleen tijdstippen met bloedsuiker waarden boven 80 mg% worden genomen, terwijl de stijging minstens 5 mg/100 ml dient te bedragen. Blijkens fig. 3 is de C.I.R. onafhankelijk van de bereikte bloedsuikers tijdens de G.T.T.

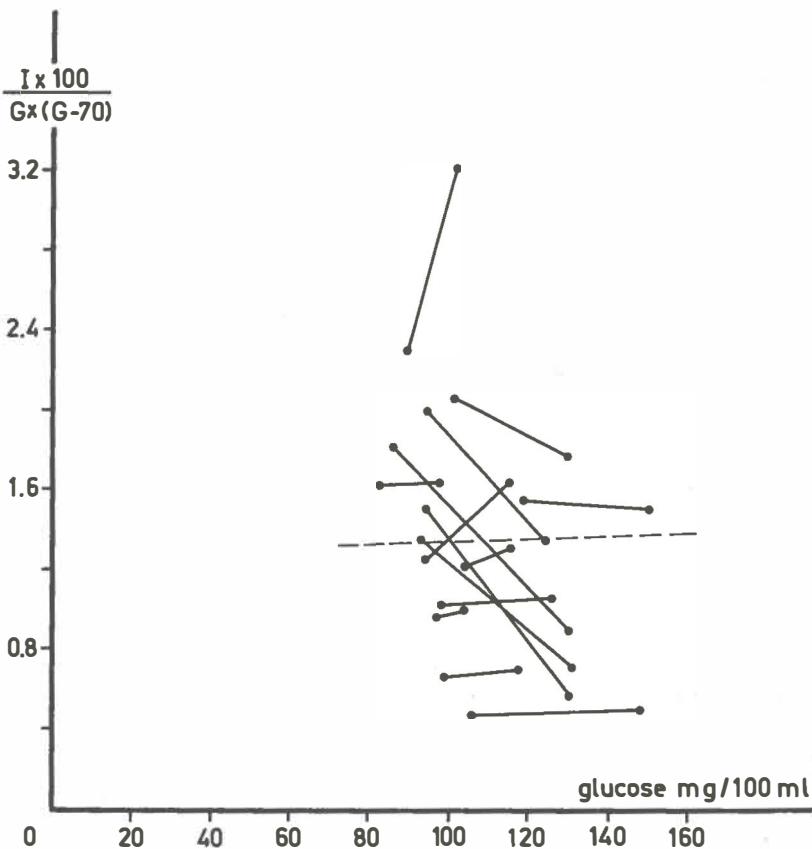


Fig. 3. De CIR is onafhankelijk van de bereikte glucose spiegel. (Diabetes 25:241 1976).

II. DE AFLEIDING VAN DE INSULINE ACTIVITEIT

Reaven en medewerkers leiden de insuline resistentie af uit de bloedsuiker spiegel die bereikt wordt na een constant infuus van glucose, insuline, propranolol en noradrenaline (12,108). Na 90 minuten infusie is er een glucose plateau ontstaan. Op dat moment is er een evenwicht, er verdwijnt evenveel glucose als er toegediend wordt. De glucose spiegel G is dan afhankelijk van de insuline spiegel I en van de insuline activiteit A . De glucose en insuline infusiesnelheid is constant, waardoor de bereikte glucose spiegel omgekeerd evenredig is aan de insuline activiteit A .

Door Sluiter e.a. is aangetoond, dat het mogelijk is deze insuline activiteit ook te berekenen met behulp van een eenvoudige orale glucose belastingstest (109). De glucose absorptie is namelijk constant gedurende langere tijd na een orale glucose belasting en onafhankelijk van de mate van belasting (110). Op het moment dat de glucose piek gedurende de periode van constante glucose absorptie bereikt wordt, bevinden wij ons in een situatie, die te vergelijken valt met de infusie studies van Reaven. Er is een evenwicht, waarbij de glucose influx gelijk is aan de glucose efflux. De insuline activiteit A kan berekend worden aan de hand van de glucose en insuline spiegel op het moment dat de glucose piek bereikt

wordt. De A wordt gedefinieerd als $A = \frac{10^4}{I_p \cdot G_p}$

(I_p = insuline spiegel tijdens de glucose piek G_p).

De insuline spiegel wordt weer uitgedrukt in $\mu E/ml$, de glucose spiegel in $mg/100\text{ ml}$.

Het product van C.I.R. en A geeft de glucose tolerantie aan: $GT = A \cdot CIR$. Evenals voor het berekenen van de C.I.R. wordt een aantal voorwaarden gesteld voor het berekenen van A . De A wordt slechts berekend als de nierdrempel niet wordt overschreden. Soms wordt de werkelijke glucose piek gemist, waardoor bij de hoogste glucose waarde de insuline al weer gedaald is. In deze gevallen kan A op een eerder tijdstip lager uitvallen dan tijdens de gevonden glucose piek.

Dat de C.I.R. en de A goede parameters zijn voor respectievelijk de β -cel functie en de perifere insuline gevoeligheid, werd onlangs bevestigd door een japanse groep (111). Zij vinden een identieke relatie tussen G en I/G tijdens een orale glucose belasting als Sluiter en komen ook tot de

formule $C.I.R. = \frac{1001}{G(G-70)}$

III. NORMAAL WAARDEN, SPREIDING EN REPRODUCEERBAARHEID

Bij 49 proefpersonen met een normale glucose tolerantie volgens de criteria van Fajans en Conn (112) werden de C.I.R. en de A berekend. De C.I.R. bedroeg gemiddeld 0,84 met een SD van $\pm 0,46$. De uiterste waarden waren 0,19 en 2,75 met een mediane waarde van 0,76. De A bedroeg gemiddeld 1,96 met een SD van 1,53. De uiterste waarden waren 0,15-8,94 met een mediaan van 1,66 (tabel 1).

TABEL 1 C.I.R., A en G.T. waarden bij 49 personen met een normale glucose tolerantie.

C.I.R.	A	G.T.
0,44	4,0	1,76
1,06	1,65	1,75
0,65	0,55	0,36
1,26	1,72	2,17
0,67	2,35	1,57
1,45	0,96	1,39
0,49	1,24	0,61
1,06	3,82	4,05
1,60	0,44	0,70
1,49	0,15	0,22
1,12	1,08	1,21
1,45	0,96	1,39
0,41	0,69	0,28
0,31	1,63	0,51
1,15	0,85	0,98
1,38	0,40	0,55
0,76	3,42	2,60
0,56	0,52	0,29
0,58	1,82	1,06
0,56	1,97	1,10
0,76	1,34	1,02
0,43	1,19	0,51
0,88	3,67	3,23
0,76	3,35	2,55
0,83	2,30	1,91
0,53	3,60	1,91
0,60	1,42	0,85

0,62	0,73	0,45
0,52	5,51	2,87
1,18	1,92	2,27
0,76	1,67	1,27
0,75	1,33	1,00
0,69	0,67	0,46
0,79	1,29	1,02
0,28	3,38	0,95
0,80	2,19	1,75
0,44	2,06	0,91
0,35	2,62	0,92
0,90	1,66	1,49
0,94	8,94	8,40
2,75	0,29	0,80
1,05	1,45	1,52
0,89	1,59	1,42
0,81	1,88	1,52
0,63	0,66	0,42
0,28	1,79	0,50
0,95	2,60	2,47
0,19	2,80	0,53
1,17	1,82	2,13

Spreiding C.I.R. 0,19-2,75 C.I.R. med. 0,76 gem. 0,84 SD \pm 0,46
spreiding A 0,15-8,94 A med. 1,66 gem. 1,96 SD \pm 1,53
spreiding G.T. 0,22-8,40 G.T. med. 1,21 gem. 1,46 SD \pm 1,33

Bij 12 personen met een gestoorde glucose tolerantie vindt Erkelens (113) een gemiddelde C.I.R. van 0,30. Er blijkt een zekere overlapping te zijn tussen de C.I.R. waarden, gevonden bij normale proefpersonen en de C.I.R. waarden, gevonden bij diabetici (tabellen 1 en 2).

De reproduceerbaarheid van de C.I.R. werd getest door bij 10 proefpersonen 3 maal een orale glucose belasting uit te voeren met 100 gram glucose (15). Er was iedere keer een vrij interval van tenminste twee dagen. De resultaten worden weergegeven in tabel 3. Hieruit blijkt dat de C.I.R. goed reproduceerbaar is.

Wat betreft de insuline activiteit werd de reproduceerbaarheid beoordeeld aan de hand van de A waarden berekend tijdens G.G.T.'s die 2 pieken vertoonden binnen 60 minuten. In het materiaal van Terpstra (114)

TABEL 2 C.I.R. bij 12 personen met een gestoorde G.T.T. A werd niet berekend in verband met overschreiding niere drempel voor glucose. (Erkelens, 113).

C.I.R.	Glucose waarde op 120 minuten
0,47	196
0,20	170
0,49	172
0,31	136
0,33	126
0,04	412
0,22	196
0,25	120
0,48	160
0,41	150
0,26	182
0,10	296

Spreiding C.I.R. 0,04-0,49 C.I.R. med. 0,29 C.I.R. gemiddeld 0,30.

TABEL 3 De berekende gemiddelde C.I.R. bij 10 personen tijdens twee of drie herhaalde glucosetolerantie testen. (Diabetes 25: 241, 1976).

C.I.R. ₁	C.I.R. ₂	C.I.R. ₃
2,94	2,90	3,81
1,77	1,17	
1,16	0,83	
0,47	0,42	0,33
1,71	1,69	
0,76	0,90	0,57
0,75	0,89	1,36
0,68	0,69	0,51
0,55	0,67	0,50
1,25	1,10	0,69

zijn 6 van dergelijke curves te vinden. De resultaten worden weergegeven in tabel 4. Hieruit blijkt, dat de reproduceerbaarheid van de insuline activiteit A tijdens één orale G.T.T. goed is: de A verandert niet gedurende één test.

TABEL 4 De A berekend tijdens een G.T.T. met 2 glucose pieken op 15 en 60 minuten (n = 6). (Mathematische bewerking materiaal Terpstra, 114).

A 15 minuten	A 60 minuten
1,30	1,33
0,46	0,46
0,57	0,60
0,52	0,51
0,70	0,73
0,50	0,54
gem. A ₁ 0,675	gem. A ₂ 0,695

De invloed van de glucose dosis op de C.I.R.

De glucose spiegels na een orale belasting worden bij normalen nauwelijks beïnvloed door de toegediende hoeveelheid glucose. De insuline spiegels evenwel liggen na 100 gram op een veel hoger niveau dan na 50 gram glucose. De I/G en $\Delta I / \Delta G$ zijn dus hoger na 100 gram glucose (115). Ze zijn geen constant gegeven voor een individu, maar hangen samen met de grootte van de glucose belasting. Naar aanleiding van dit gegeven werd de invloed van de glucose dosis op de C.I.R. getest. Hiertoe werden bij 10 gezonde personen twee G.T.T.'s verricht, één met 100 gram en één met 50 gram glucose. De ene helft proefpersonen kreeg eerst 50 gram en daarna 100 gram glucose, bij de andere helft van de personen was de toediening van glucose andersom n.l. eerst 100 en daarna 50 gram. De resultaten zijn terug te vinden in tabel 5. De C.I.R. blijkt onafhankelijk

TABEL 5 Vergelijking van de C.I.R. na 50 en 100 gram glucose (n = 10).

C.I.R.										
50 gr.	0,77	0,65	0,74	2,71	0,59	0,79	1,35	1,19	0,90	0,75
100 gr.	0,75	0,79	0,90	2,75	0,71	0,63	1,01	1,17	1,28	0,91

C.I.R. gemiddeld na 50 gr. glucose 1,04, na 100 gr. glucose 1,09

C.I.R. mediaan na 50 gr. glucose 0,78, na 100 gr. glucose 0,91

Wilcoxon p: niet significant

van de toegediende hoeveelheid glucose. Na 50 gram glucose werd een gemiddelde waarde van 1,04 bereikt, na 100 gram 1,09. A bleek onder deze omstandigheden niet constant te zijn, hierop wordt nader ingegaan in hoofdstuk 4.

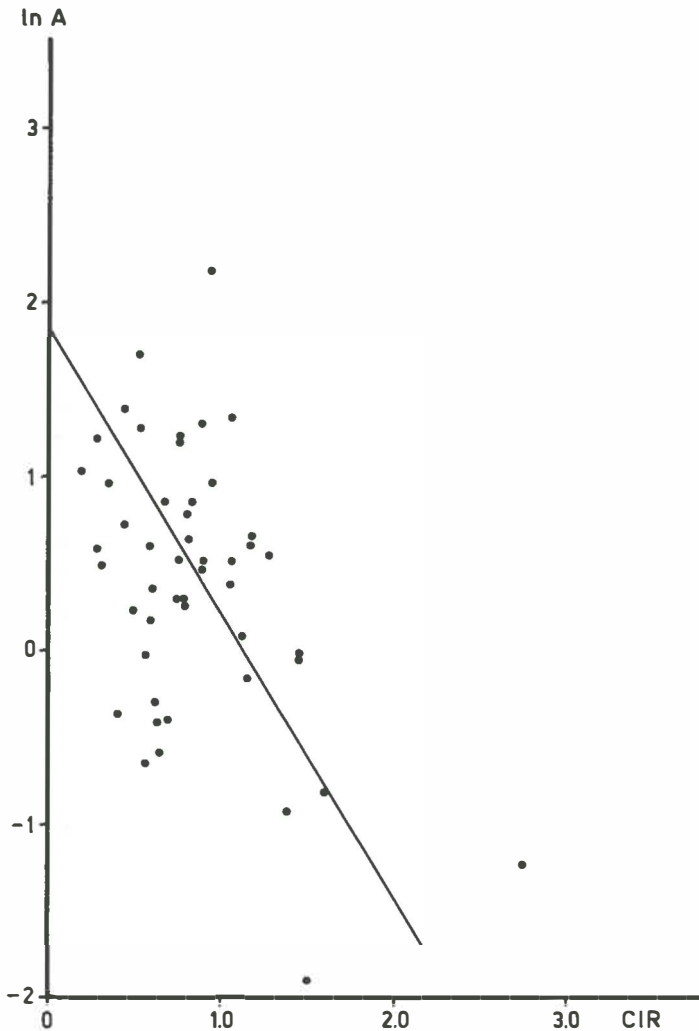


Fig. 4. Correlatie CIR en ln A bij 49 personen met een normale glucose tolerantie.

IV. DE RELATIE TUSSEN DE C.I.R. EN DE A

De relatie tussen de C.I.R. en de A werd nagegaan bij de 49 personen met een normale glucose tolerantie (tabel 1). Er werd een regressie analyse uitgevoerd. De individuele punten worden weergegeven in figuur 4. De lijn met de "best fit" (volgens de least square methode) is $\ln A = 1,8572 - 1,7523 \text{ C.I.R.}$ Er blijkt een sterk negatieve correlatie te bestaan tussen de twee variabelen ($r = -0,4547$, $p < 0,01$). De verklaring van deze negatieve correlatie zou kunnen zijn, dat het pancreas de insuline afgifte aanpast aan de insuline activiteit. Naarmate de insuline activiteit lager is, is er meer insuline nodig om een normale glucose tolerantie te handhaven. Dit zien wij in het extreme terug bij adipositas, waarbij er als reactie op de verminderde perifere insuline activiteit een versterkte insuline afgifte bestaat (116,117). Na vermageren neemt de A toe en de C.I.R. af (109). Reaven en Olefsky (118) vinden zowel bij normalen als bij patienten met een chemische diabetes mellitus een positieve correlatie tussen de insuline afgifte en de insuline resistentie. Aangezien de insuline resistentie reciprook is aan de insuline activiteit, betekent dit, dat zij eenzelfde relatie vinden als wij bij normalen. Deze bevindingen van Olefsky en Reaven bij patienten met een chemische diabetes zouden kunnen betekenen, dat er in een aantal gevallen een gestoorde glucose tolerantie ontstaat door uitputting van de β -cel. Als A laag is, is er veel insuline nodig om een normale bloedsuiker te handhaven. Een tekort schieten van de β -cel komt dan het eerst tot uiting bij de patienten met een verlaagde insuline activiteit. Dit geldt ook wanneer omstandigheden aanleiding geven tot een verlaging van de insuline activiteit, zoals adipositas en een oraal anticonceptivum (109). Daarentegen worden waarschijnlijk individuen met een hoge A en een lage C.I.R. beschermd tegen het krijgen van diabetes mellitus.

V. SAMENVATTING

De C.I.R. is een goed reproduceerbare parameter voor de β -cel functie en is in tegenstelling tot andere parameters onafhankelijk van de glucose spiegel. De C.I.R. wordt niet beïnvloed door de grootte van de glucose belasting. Interindividueel is er een vrij grote variatie en een zekere overlapping van normalen en personen met diabetes mellitus. Bij normalen is er een negatieve correlatie tussen de C.I.R. en de A.

Hoofdstuk III

KLINISCH ONDERZOEK MET BEHULP VAN DE C.I.R. EN DE A

Gezien de grote individuele variaties van de C.I.R. en de A, die in hoofdstuk twee werden beschreven, kan de invloed van een medicament of een physiologische verandering op deze parameters alleen bestudeerd worden wanneer een proefpersoon zijn eigen controle is. Wij hadden tot onze beschikking gegevens ter bewerking over de invloed van Lyndiol^R op de koolhydraatstofwisseling en over de correctie van triglyceriden spiegels bij patienten met hypertriglyceridaemie. Deze gegevens zijn zonder gebruikmaking van C.I.R. en A reeds beschreven in de proefschriften van respectievelijk Terpstra (114) en De Vries (119). Daarnaast werd door ons het effect van behandeling van hyperthyreoïdie op C.I.R. en A en de invloed van lichamelijke inspanning op deze parameters bestudeerd. Deze gegevens zullen in dit hoofdstuk worden besproken.

I. EFFECT VAN LYNDIOL^R

Het gebruik van orale anticonceptie kan leiden tot veranderingen in de koolhydraatstofwisseling (114,120,121,122). Het is mogelijk met behulp van de C.I.R. en de A meer inzicht in deze veranderingen te krijgen (109).

Bij tien vrouwen met een normale glucose tolerantie en een normaal gewicht, werd vier maal een orale glucose belasting met 100 gram glucose uitgevoerd. Twee maal voor het gebruik van Lyndiol 2,5^R (2,5 mg lynes-trenol en 0,075 mg mestranol) en twee maal nadat deze medicatie op zijn minst 6 cycli gebruikt was. Bij tien andere vrouwen werden de orale glucose belastingstesten verricht tijdens het gebruik van Lyndiol^R en in de maand na het staken van deze medicatie.

De twee glucose belastingen vonden plaats tussen de 18e en de 23e dag van de cyclus, waarbij de eerste "normale" G.T.T. 2 of 3 dagen later

gevolgd werd door een G.T.T. na voorbereiding met cortison acetaat (50 mg 12 uur en 2 uur voor de test).

De resultaten worden weergegeven in de tabellen 6, 7, 8 en 9.

TABEL 6 Individuele C.I.R., A en G.T.-waarden voor en tijdens Lyndiol^R gebruik. (Diabetes 25: 241, 1976).

	OGTT voor Lyndiol ^R gebruik			OGTT tijdens Lyndiol ^R gebruik		
	C.I.R.	A	G.T.	C.I.R.	A	G.T.
	0,98	0,81	0,79	0,57	0,75	0,43
	1,75	1,04	1,82	1,78	0,54	0,96
	1,12	0,94	1,05	3,97	0,26	1,03
	2,35	1,69	3,97	1,54	0,63	0,97
	0,92	0,49	0,45	1,28	0,55	0,70
	0,75	1,65	1,24	0,49	0,84	0,41
	2,18	0,63	1,38	1,37	0,73	1,00
	0,64	2,02	1,29	0,48	1,27	0,61
	0,56	1,30	0,73	0,82	0,86	0,71
	1,35	1,28	1,74	0,54	0,52	0,28
Gemiddelde waarde	1,26	1,19	1,45	1,28	0,70	0,71

	COGTT voor Lyndiol ^R gebruik			COGTT tijdens Lyndiol ^R gebruik		
	C.I.R.	A	G.T.	C.I.R.	A	G.T.
	0,68	0,75	0,51	0,19	0,47	0,09
	1,74	0,09	0,16	1,49	0,10	0,15
	2,39	0,17	0,41	1,84	0,29	0,53
	2,35	0,57	1,34	1,26	0,35	0,44
	1,40	0,24	0,34	0,94	0,29	0,27
	0,52	1,01	0,53	0,47	0,24	0,11
	1,38	0,63	0,87	1,10	0,34	0,37
	0,75	0,98	0,74	0,49	0,34	0,17
	0,96	0,56	0,54	0,61	0,33	0,20
	0,88	0,48	0,42	0,66	0,55	0,36
Gemiddelde waarde	1,31	0,55	0,59	0,91	0,33	0,27

TABEL 7 Gemiddelde C.I.R., A en G.T.-waarden (zie tabel 6) voor en tijdens Lyndiol^R gebruik met significantie berekening volgens Wilcoxon (gepaarde waarnemingen). (Diabetes 25: 241, 1976).

OGTT en COGTT voor Lyndiol ^R gebruik					OGTT en COGTT tijdens Lyndiol ^R gebruik		
C.I.R.	C.I.R.	A	G.T.	p	C.I.R.	A	G.T.
	1,26			ns	1,28		
A		1,19		< 0,02		0,70	
G.T.			1,45	< 0,01			0,71
p	ns	< 0,01	< 0,01		< 0,02	< 0,01	< 0,01
C.I.R.	1,31			< 0,01	0,91		
A		0,55		ns		0,33	
G.T.			0,59	< 0,02			0,27

TABEL 8 Individuele C.I.R., A en G.T.-waarden tijdens Lyndiol^R gebruik en een maand maand na staken van Lyndiol^R. (Diabetes 25: 241, 1976).

	OGTT tijdens Lyndiol ^R gebruik			OGTT na staken Lyndiol ^R		
	C.I.R.	A	G.T.	C.I.R.	A	G.T.
	1,52	1,56	2,37	2,95	0,77	2,27
	2,63	0,40	1,05	3,14	0,42	1,32
	1,28	0,55	0,70	1,02	0,42	0,43
	0,48	1,27	0,61	0,46	2,06	0,95
	0,82	0,86	0,71	0,73	0,51	0,37
	0,58	0,51	0,30	1,27	0,66	0,84
	0,92	1,14	1,05	0,37	1,03	0,38
	1,12	0,38	0,43	1,19	0,48	0,57
	0,49	1,10	0,54	0,29	1,89	0,55
	0,64	0,68	0,44	1,25	0,72	0,90
Gemiddelde waarde	1,05	0,85	0,82	1,27	0,89	0,86

	COGTT tijdens Lyndiol ^R gebruik			COGTT na staken Lyndiol ^R		
	C.I.R.	A	G.T.	C.I.R.	A	G.T.
	0,86	0,41	0,35	1,55	0,38	0,59
	1,32	0,15	0,20	2,94	0,28	0,82
	0,94	0,29	0,27	0,98	0,47	0,46
	0,49	0,34	0,17	0,28	0,91	0,25
	0,61	0,42	0,26	0,85	0,50	0,43
	0,58	0,48	0,28	0,87	0,32	0,28
	0,21	0,54	0,11	0,53	0,76	0,40
	1,14	0,17	0,19	0,85	0,16	0,14
	0,31	0,81	0,25	0,43	1,22	0,52
	0,64	0,38	0,24	0,75	0,90	0,68
Gemiddelde waarde	0,71	0,40	0,23	1,00	0,59	0,46

TABEL 9 Gemiddelde C.I.R., A en G.T.-waarden (zie tabel 8) tijdens Lyndiol^R gebruik en een maand na staken van Lyndiol^R met significantie berekening volgens Wilcoxon (gepaarde waarnemingen). (Diabetes 25: 241, 1976).

	OGTT en COGTT tijdens Lyndiol ^R gebruik				OGTT en COGTT na staken Lyndiol ^R		
	C.I.R.	A	G.T.	p	C.I.R.	A	G.T.
C.I.R.	1,05			ns	1,27		
A		0,85		ns		0,89	
G.T.			0,82	ns			0,86
p	< 0,05	< 0,01	< 0,01		ns	< 0,05	< 0,05
C.I.R.	0,71			ns	1,00		
A		0,40		< 0,05		0,59	
G.T.			0,23	< 0,01			0,46

Uit de tabellen 7 en 9 blijkt dat Lyndiol^R de waarde van de C.I.R. niet beïnvloedt. Vergelijking van de cortison glucose tolerantie test voor en tijdens gebruik van Lyndiol^R toont echter wel een verschil, namelijk een daling van de C.I.R. tijdens Lyndiol^R. Staken van Lyndiol^R leidt in geen van beide testen tot een verschil. De insuline activiteit blijkt tijdens Lyndiol^R gebruik af te nemen, hetgeen de verslechtering van de glucose tolerantie verklaart.

Een maand staken van Lyndiol^R geeft geen verschil in insuline activiteit wanneer de beide glucose tolerantie testen worden vergeleken. Wel neemt de insuline activiteit toe tijdens de cortison glucose tolerantie test na staken van Lyndiol^R. Uit de gegevens van tabel 7 en 9 kan ook het effect van premedicatie met cortison op de C.I.R. en A worden afgeleid. Cortison doet de insuline activiteit afnemen. (Een andere verklaring is ook nog mogelijk, waarvoor verwezen wordt naar hoofdstuk IV).

II. HYPERTRIGLYCERIDAEMIE

Endogene hypertriglyceridaemie is een frequent voorkomende aandoening (123,124). Het serum triglyceride gehalte is hierbij verhoogd, terwijl het cholesterol gehalte normaal of licht verhoogd is.

Het transport van triglyceriden in het plasma vindt plaats in de vorm van lipoproteïnen. Alleen in deze vorm zijn de triglyceriden oplosbaar in het plasma. Lipoproteïnen zijn samengesteld uit een verbinding van eiwitten (apolipoproteïnen), vrij cholesterol en fosfolipiden, die als een membraan de triglyceriden en de cholesterol esters omgeven. Verschillende lipoproteïnen zijn in het plasma aanwezig. Ze kunnen van elkaar worden gescheiden door ultracentrifuge technieken (125) of door elektroforese (126). De endogene hypertriglyceridaemie berust op een toename van de Very Low Density Lipoproteins (V.L.D.L.). Bij elektroforese wordt een versterkte pre- β band gevonden. Hypertriglyceridaemie kan berusten op een toegenomen synthese, op een verminderde afbraak, of op een combinatie van beide (127).

Al in 1961 werd inductie van hypertriglyceridaemie door koolhydraten beschreven (128). De toename van het plasma triglyceride correleert met de glucose en insuline response na een koolhydraatrijke voeding (129).

Olefsky en Reaven ontwikkelden de volgende theorie ter verklaring van de inductie van hypertriglyceridaemie: insuline resistentie geeft verhoging van de plasma insuline spiegels en zij correleren deze insuline spiegels aan de V.L.D.L. productie (130,131). Het is bekend, dat bij mensen met een lichte hypertriglyceridaemie de triglyceriden stijgen bij gewichtstoename en dat dit gepaard gaat met een toename van de insuline resistentie (132).

Behalve een versterkte synthese is ook een verminderde afbraak mogelijk als oorzaak van hypertriglyceridaemie. Chylomicronen en V.L.D.L. worden onder invloed van lipoproteïne lipase afgebroken. Insuline activeert

dit enzym. Tijdens vasten, inspanning en ontregelde diabetes mellitus is er een tekort aan lipoproteïne lipase (133). Een gebrek aan insuline met als gevolg een lipoproteïne lipase tekort, kan via een verminderde afbraak hypertriglyceridaemie induceren (134).

Insuline resistentie gaat bij overgewichtdiabetes mellitus samen met een tekort aan lipoproteïne lipase (135). Zowel een toename van de productie als een afname van de afbraak spelen dan een rol wanneer hypertriglyceridaemie optreedt.

Door ons werd nagegaan of correctie van hypertriglyceridaemie van invloed is op C.I.R. en A. Bij dit onderzoek werd het materiaal van De Vries gebruikt (119). Zeven patiënten met een hypertriglyceridaemie werden onderzocht voor en tijdens behandeling met een koolhydraat-beperkt dieet, waarbij bij vijf patiënten een daling van het lichaamsgewicht optrad. De individuele gegevens zijn terug te vinden in tabel 10, terwijl de waarden van de C.I.R., A en G.T. in tabel 11 terug te vinden zijn.

TABEL 10 Enkele individuele gegevens van patiënten met hypertriglyceridaemie voor (a) en tijdens therapie (b). De C.I.R., de A en de G.T. werden berekend voor en tijdens therapie. Tijdens de behandeling verbeterde bij allen het vetspectrum. Bij 5 patiënten daalde onder invloed van het voorgeschreven dieet het gewicht.

	geslacht	leeftijd	lengte in cm	gewicht in kg		triglyceriden in mg/100 ml	
				a	b	a	b
1.	v	51	161	78	73	374	308
2.	v	63	170	78	72	1298	573
3.	m	47	180	79	79	321	425
4.	m	30	185	93	80	199	136
5.	m	45	195	112	91	229	163
6.	m	35	171	91	84	208	131
7.	m	42	174	73	73	225	196

De insuline activiteit nam toe bij alle zeven patiënten, resulterend in een toename van de G.T. bij zes van de zeven personen. Tussen de C.I.R. voor en tijdens behandeling kon geen verschil worden aangetoond. Het resultaat van de mathematische bewerking komt overeen met de conclusies van De Vries (119). Hij stelde, dat de gemiddelde hogere insuline spiegel ten gevolge van insuline resistentie een toename van de triglyceride syn-

TABEL 11 C.I.R., A en G.T.-waarden van 7 patienten met hypertriglyceridaemie voor en tijdens behandeling. (Mathematische bewerking van het materiaal van De Vries, 119).

	voor therapie			tijdens therapie		
	C.I.R.	A	G.T.	C.I.R.	A	G.T.
1.	2,41	0,08	0,19	0,47	0,45	0,21
2.	0,49	0,43	0,21	0,90	1,49	1,34
3.	2,08	0,45	0,94	0,70	0,76	0,53
4.	0,82	0,38	0,31	0,75	0,69	0,52
5.	1,02	0,29	0,30	0,92	1,11	1,02
6.	0,79	0,65	0,51	1,00	1,90	1,90
7.	0,19	1,48	0,28	0,49	1,90	0,93
gemiddelde waarde	1,11	0,54	0,39	0,75	1,19	0,92

these induceert. De bereikte daling van het lichaamsgewicht is ongetwijfeld de belangrijkste oorzaak voor de verbeterde insuline activiteit. In hoeverre hoge triglyceride spiegels op zich een afname van de insuline activiteit veroorzaken, hebben wij niet kunnen onderzoeken. Tijdens het koolhydraatbeperkt dieet evenwel, nam bij twee patienten de insuline activiteit toe, terwijl het gewicht gelijk bleef.

III. HYPERTHYROIDIE

Het is al langer bekend, dat bij hyperthyreoïdie een gestoorde glucose tolerantie kan voorkomen. Joslin vindt in 1928 (136) bij 38% van de hyperthyreoïdie patienten een glucosurie. John (137) meet bij 6.9% van de 9000 patienten met hyperthyreoïdie verhoogde bloedsuiker spiegels. Kreines vindt bij praktisch de helft van zijn patienten een afwijkende G.T.T. (138), terwijl ook andere auteurs (139,140,141) een abnormaal verlopende glucose curve vinden bij hyperthyreoïdie. Het effect van schildklier hormoon op de insuline secretie wordt in de literatuur wisselend aangegeven. Weinig auteurs onderzochten in een longitudinale studie hyperthyreoïdie patienten voor en na behandeling. Dit was aanleiding om te onderzoeken in hoeverre een verandering van de schildklier functie van invloed is op de koolhydraat stofwisseling. De parameters, die gebruikt werden om eventuele veranderingen aan te tonen, waren wederom C.I.R.,

A en G.T. Negen patiënten met hyperthyreoïdie werden onderzocht voor en na behandeling. De diagnose "hyperthyreoïdie" werd gesteld op grond van de thyroxine spiegel (zie tabel 12, normaal waarden 6,2 tot 12,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$), terwijl de opname van radioactief jodium door de schildklier meer dan 50% na 6 uur was. De patiënten ondergingen een orale glucose belasting met 100 gram glucose in de fase van hyperthyreoïdie en in de fase van euthyreoïdie. De resultaten zijn weergegeven in tabel 13.

TABEL 12 Enkele individuele gegevens van patiënten met hyperthyreoïdie voor (a) en na (b) behandeling.

	geslacht	leeftijd in jaren	lengte in cm	gewicht in kg		T ₄ in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	
				a	b	a	b
1.	v	33	171	52	58	21,8	10,6
2.	v	30	166	48	54	22,7	8,1
3.	m	50	174	60	70	14	6,8
4.	v	25	165	54	62	16,4	7,0
5.	m	44	168	68	77	13,9	7,2
6.	v	70	161	71	72	14,5	6,3
7.	m	47	178	74	78	23,7	6,7
8.	v	23	162	47	50	16,6	8,2
9.	v	56	161	51	57	18,2	6,7

TABEL 13 C.I.R., A, G.T. en nuchtere vrije vetzuur waarden (F.A.) in $\mu\text{mol/l}$ bij negen patiënten met hyperthyreoïdie voor en na behandeling.

	Hyperthyreoïdie				Euthyreoïdie			
	C.I.R.	A	G.T.	F.A.	C.I.R.	A	G.T.	F.A.
1.	0,44	0,78	0,34	1130	0,46	0,71	0,33	848
2.	0,84	0,55	0,46	693	1,57	1,26	1,98	585
3.	0,40	1,37	0,55	855	0,36	1,40	0,50	530
4.	0,84	0,76	0,64	795	0,47	3,15	1,48	918
5.	0,14	1,06	0,15	715	0,26	1,97	0,51	773
6.	0,20	3,07	0,61	945	0,11	4,14	0,46	610
7.	1,14	0,67	0,76	985	0,52	2,84	1,48	545
8.	0,87	1,30	1,13	600	0,33	2,48	0,82	385
9.	0,81	0,51	0,41	1010	0,83	1,54	1,28	710
Gemiddelde waarden	0,63	1,12	0,56	859	0,55	2,17	0,98	656

De insuline activiteit is na de behandeling toegenomen ($p < 0,02$), dit wijst op een afname van de insuline resistentie ondanks de gewichtstoename. De C.I.R. en de G.T. veranderen niet, wel is de nuchtere F.A. spiegel gedaald ($p < 0,05$). Onze resultaten komen overeen met die van Elrick (142), Holdsworth (143), Ortved Andersen (144) en Wajchenberg (145). De door hen gevonden verhoogde insuline spiegels bij hyperthyreoïdie patiënten werden verklaard uit insuline resistentie. Ook past hierbij een verminderde glucose utilisatie, die na behandeling weer verbetert (146). De oorzaak voor deze toegenomen insuline resistentie is onduidelijk. Het insuline metabolisme wordt niet beïnvloed door de hyperthyreoïdie (147). Mogelijk dat de vrije vetzuur spiegel een rol speelt bij de verminderde insuline activiteit. Verhoging van de vrije vetzuur spiegel geeft een afname van de glucose utilisatie volgens Randle e.a. (148 t/m 151). Tijdens hyperthyreoïdie zijn de nuchtere F.A. spiegels hoger dan in geval van euthyreoïdie. Dit komt overeen met literatuur gegevens (143,146,151). De verminderde perifere insuline activiteit zou dan berusten op een versterkte lipolyse, mogelijk veroorzaakt door een verhoogde gevoeligheid voor catecholaminen en/of door de verhoogde schildklier hormoon concentratie zelf. Een argument hiervoor is dat behandeling van hyperthyreoïdie met propranolol een daling van de F.A. spiegels geeft door het antilipolytisch effect van de β -blokkade. De insuline gevoeligheid neemt dan toe (151).

Veranderingen in het cortisol metabolisme spelen geen rol bij de veranderde glucose tolerantie (152). Groeihormoon spiegels worden door sommige auteurs hoger gevonden, terwijl anderen een verminderde response vinden na stimulatie (153,154). Glucagon heeft geen aandeel in de toegenomen insuline resistentie. Na intraveneuze arginine toediening wordt een normale stijging van glucagon bij hyperthyreoïdie patiënten gevonden (155).

Verder is het denkbaar, dat verhoogde basale insuline spiegels op zich door een reductie van de hoeveelheid insuline receptoren insuline resistentie induceren (156). Dat bij hyperthyreoïdie juist een verhoogd aantal receptoren gevonden worden, pleit echter tegen deze theorie (157).

Wat betreft de insuline afgifte, is door enkele auteurs een verminderde β -cel functie bij hyperthyreoïdie gevonden (141,158). Porte kon in 1967 aantonen, dat er onder invloed van adrenerge prikkeling een remming optreedt van de insuline afgifte (159). Hoewel de adrenaline en noradrenaline spiegels bij hyperthyreoïdie normaal zijn (160), wordt door sommige

auteurs gesproken over een overgevoeligheid voor catecholaminen bij hyperthyreoïdie (161). Door deze overgevoeligheid voor catecholaminen bij hyperthyreoïdie zou de verminderde β -cel functie verklaard moeten worden. De late insuline afgifte lijkt voornamelijk geremd (158,162), terwijl de vroege afgifte intact blijft (163). Andere auteurs vinden juist een versterkte insuline productie bij hyperthyreoïdie (142,144). Een mogelijke verklaring voor deze wisselende resultaten is een verschil in proefopzet. Of glucose oraal of intraveneus gegeven wordt maakt echter geen verschil (144).

De door ons berekende C.I.R. veranderde echter niet onder invloed van behandeling. Dit komt overeen met de resultaten van Zamzazil (164) en gedeeltelijk met die van Yamada (165). De eerste vindt een gelijke insulinogene index bij patienten met hyperthyreoïdie en euthyreoïdie. De laatste vindt een normale insuline afgifte bij hyperthyreoïdie patienten die jonger zijn dan 25 jaar, terwijl de insuline afgifte verminderd is bij patienten die ouder zijn.

IV. INSPANNING

Tijdens inspanning is er een sterke stijging van het glucose verbruik ($7\times$) (166). Tegelijkertijd is er een toename van de gluconeogenese. Het glucagon gehalte, de glucocorticoïden spiegel, de groeihormoon spiegel en de adrenaline spiegel stijgen, evenals de vrije vetzuren (167,168). Het lever glycogeen wordt omgezet in glucose. De insuline afgifte wordt onder invloed van inspanning afgeremd. Ondanks deze lagere insuline spiegels stijgt het glucose verbruik. Er is als het ware een toegenomen insuline gevoeligheid. Dit wordt veroorzaakt door een versterkte bloeddorstrooming in het spierweefsel dat arbeid levert. Op deze wijze is er, ondanks lagere insuline spiegels, een grotere insuline toevoer (169). Er is dus een toegenomen glucose productie en een toegenomen glucose verbruik. Het netto resultaat is een bloedsuiker, die min of meer gelijk blijft aan de bloedsuiker waarde voor inspanning. Bij patienten met diabetes mellitus is het echter zeer wel mogelijk, dat er door inspanning hypoglycaemieën ontstaan. Een mogelijke factor daarbij is, dat door de inspanning de insuline, die men subcutaan toedient, sneller wordt geresorbeerd (170). Het gevolg hiervan is een stijging van de insuline spiegel. Hierdoor neemt de gluconeogenese af en de glucose opname door het spierweefsel toe. Na

het staken van de inspanning is er bij gezonden een stijging van de insuline en glucose spiegel (171). Glucose toediening tijdens inspanning gaat gepaard met een significante bloedsuiker en insuline stijging. De glucagon spiegel gaat nu niet omhoog. De gluconeogenese neemt af. De glucose opname in het spierweefsel neemt toe (172,173). Na inspanning wordt een toename van de insuline binding aan de monocytën gevonden met 24 uur later een terugkeer tot de uitgangswaarde (174). Deze waarnemingen waren de aanleiding tot een onderzoek naar de C.I.R. en de A zonder en na inspanning.

Acht gezonde mannelijke proefpersonen, normaal van gewicht, leeftijd wisselend van 20 tot 25 jaar, ondergingen 2 maal een orale glucose behandeling met 100 gr glucose. Eenmaal werden de C.I.R. en de A berekend in rust en eenmaal nadat er gedurende 30 minuten op een fietsergometer een inspanning van 160 Watt werd geleverd. De testen vonden op 2 opeenvolgende dagen plaats. Vier proefpersonen fietsten op dag 1, vier proefpersonen op dag 2. (Zie tabel 14).

TABEL 14 C.I.R., A en G.T.-waarden zonder en na inspanning.

	zonder inspanning			na inspanning		
	C.I.R.	A	G.T.	C.I.R.	A	G.T.
1.	0,76	3,35	2,55	2,71	2,31	6,26
2.	0,53	3,60	1,91	0,68	2,50	1,70
3.	0,69	0,67	0,46	0,85	1,06	0,90
4.	0,65	0,55	0,36	0,88	0,91	0,80
5.	1,10	0,82	0,90	0,90	1,35	1,22
6.	0,96	1,58	1,52	0,56	2,07	1,16
7.	0,57	1,50	0,86	0,36	1,64	0,59
8.	0,67	2,24	1,50	0,48	3,23	1,55
Gemiddelde waarden	0,74	1,79	1,26	0,93	1,88	1,77

Zowel de C.I.R. als de A worden in deze proefopzet niet beïnvloed door inspanning. De resultaten passen niet bij de waarnemingen van Felig (174) en Björntorp (175), die juist aanwijzingen vinden voor een toename van de insuline gevoeligheid. Het is mogelijk, dat de uitkomst van dit onderzoek beïnvloed wordt, omdat het op twee achtereenvolgende dagen werd uitgevoerd. Hierop wordt nader ingegaan in hoofdstuk IV.

V. SAMENVATTING

In dit hoofdstuk worden enkele toepassingen van de C.I.R. en de A besproken.

Op een eenvoudige wijze is het mogelijk een scheiding te maken tussen de β -cel functie en de perifere insuline gevoeligheid, waarbij een individu onder verschillende omstandigheden getest wordt. Aangetoond werd dat onder invloed van orale anticonceptie een afname van de perifere insuline activiteit ontstaat. Vermageren geeft bij patiënten met hypertriglyceridemie een toename van de perifere insuline activiteit samen met een daling van het serum triglyceride gehalte. De glucose tolerantie verbetert. Bij hyperthyreoïdie stijgt na therapie de insuline activiteit, ondanks het feit dat de patiënten in gewicht toenemen. Er werd geen verschil in de C.I.R. en de A gezien voor en na inspanning, mogelijk door de proefopzet.

Hoofdstuk IV

EFFECTEN VAN ALCOHOL, VAN EEN HERHAALDE GLUCOSE BELASTING EN VAN EEN KOOLHYDRAATARM DIEET OP DE C.I.R. EN DE A

I. INVLOED VAN ALCOHOL OP DE C.I.R. EN DE A

In 1975 beschreef Erkelens (113) een onderzoek, waarbij het effect van alcohol op de glucose en insuline spiegels bij normale proefpersonen en bij patienten met hypertriglyceridaemie werd nagegaan. Hij verrichtte hier toe tweemaal een orale glucose belastingscurve, tijdens één van deze glucose belastingen werd alcohol door middel van een intraveneus infuus toegediend. Het viel hem op, dat bij normale proefpersonen tijdens de alcohol infusie, de glucose belasting aanleiding gaf tot hogere insuline en glucose spiegels, dertig minuten na de glucose gift in vergelijking met de glucose gift zonder gelijktijdige toediening van alcohol. Als mogelijke verklaring noemt hij, dat alcohol infusie de glucose resorptie versnelt. Erkelens berekende de insuline afgifte met behulp van de C.I.R. zoals beschreven in hoofdstuk II. Hij vond tijdens alcohol infusie geen verandering van de C.I.R. bij normale proefpersonen, terwijl bij patienten met hypertriglyceridaemie, die meer dan 100 gram alcohol per dag gebruikten, een daling van de C.I.R. werd aangetoond.

Deze gegevens, verkregen in het kader van een vroeger onderzoek van onze afdeling en tegenstrijdige gegevens uit de literatuur over het effect van alcohol op de insuline afgifte (176 t/m 185) waren de aanleiding om het hier boven aangehaalde onderzoek te herhalen na toediening van alcohol per os.

Veertien normale mannelijke proefpersonen in de leeftijd van 22 tot 28 jaar ondergingen tweemaal een orale glucose tolerantie test. Op de avond voorafgaande aan een van de twee testen gebruikten de proefpersonen 60 ml 40% ethanol, verdeeld over drie borrels tussen 20.30 en 22.00 uur. De glucose tolerantie testen werden op twee opeenvolgende

dagen uitgevoerd. Bij de proefpersonen no. 1 tot en met 7 werd eerst een G.T.T. verricht zonder voorafgaand gebruik van alcohol. Bij de proefpersonen no. 8 tot en met 14 was de volgorde omgekeerd, zodat de eerste G.T.T. plaats vond, nadat de proefpersonen de vorige avond de beschreven hoeveelheid alcohol hadden gebruikt. Overig alcohol gebruik werd minstens drie dagen voor de proef gestaakt.

De resultaten zijn weergegeven in tabel 15 en figuur 5 en 6.

TABEL 15 C.I.R., A en G.T.-waarden zonder en na alcoholgebruik.

	zonder alcohol gebruik			na alcohol gebruik		
	C.I.R.	A	G.T.	C.I.R.	A	G.T.
1.	0,67	2,35	1,57	0,46	2,06	0,95
2.	0,36	2,00	0,72	0,32	1,11	0,36
3.	1,06	1,65	1,75	0,66	1,61	1,06
4.	0,95	2,60	2,47	0,61	1,92	1,17
5.	0,81	1,88	1,52	0,98	0,83	0,81
6.	0,89	1,59	1,42	1,14	1,07	1,22
7.	0,94	8,94	8,40	0,33	2,76	0,91
8.	1,29	1,00	1,29	1,14	1,02	1,16
9.	0,17	5,67	0,96	0,22	1,30	0,29
10.	1,66	1,30	2,16	0,89	1,52	1,35
11.	2,26	1,29	2,92	1,28	1,43	1,83
12.	0,57	2,31	1,32	0,25	9,9	2,48
13.	1,88	0,56	1,05	1,52	1,04	1,58
14.	1,06	1,33	1,41	1,11	2,05	2,28
Gemiddelde waarden	1,04	2,46	2,07	0,78	2,12	1,25

Statistische bewerking van de gegevens van tabel 15 wijst erop, dat voorafgaand alcohol gebruik de C.I.R. doet afnemen ($p < 0,05$). Omdat er tevoren geen nul hypothese bestond over het mogelijk effect van alcohol op de insuline afgifte, zou men het aangetoonde verschil het best als indicatief verschillend kunnen beschrijven. Wat betreft de A en de G.T. werden geen aanwijzingen voor een dergelijk verschil gevonden. Zoals in de inleiding reeds is gesteld, is de literatuur over het effect van alcohol op de insuline afgifte tegenstrijdig. Bij alcoholici wordt frequent een verminderde glucose tolerantie beschreven. Sereny en Endrenyi (186) schrijven dit toe

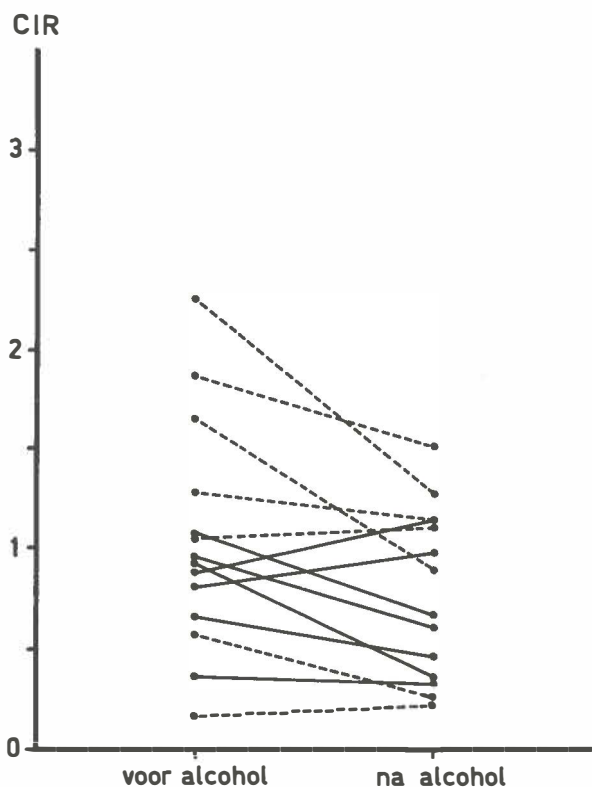


Fig. 5. CIR waarden voor en na gebruik van alcohol (De ononderbroken lijn geeft de CIR waarden weer waarbij alcohol genuttigd is de avond voor de 2e GTT, de stippellijn de CIR waarden waarbij alcohol is genuttigd de avond voor de 1e GTT).

aan een vermindering van de insuline afgifte. Ook door anderen is beschreven dat alcohol de insuline afgifte remt na een glucose belasting (178). Felig vindt dat alcohol gebruik 5 uur voorafgaande aan een glucose belasting de insulinespiegels initieel doet stijgen, terwijl daarna een suppressie van de insulinespiegels optreedt in vergelijking met een controle proef (187).

Nikkilä daarentegen vindt een onveranderde glucose tolerantie en onveranderde insuline spiegels na het nuttigen van een kleine hoeveelheid ethanol de avond voor de glucose belasting (182).

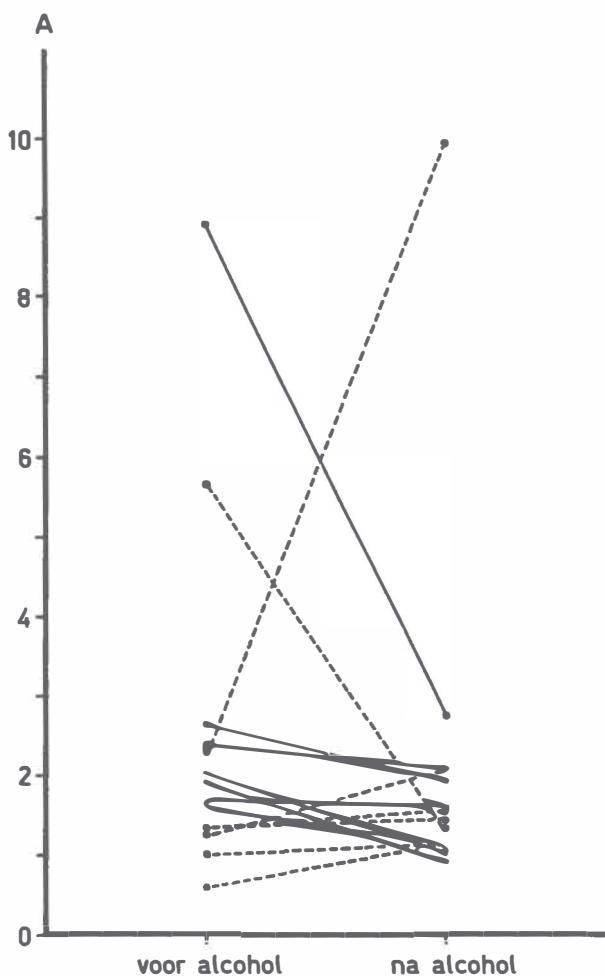


Fig. 6. A waarden voor en na gebruik van alcohol (De ononderbroken lijn geeft de A waarden weer waarbij alcohol genuttigd is de avond voor de 2e GTT, de stippellijn de A waarden waarbij alcohol is genuttigd de avond voor de 1e GTT).

Bij nauwkeurige beschouwing van de door ons in tabel 15 beschreven resultaten valt het op, dat bij alle 7 proefpersonen, die eerst een controle G.T.T. ondergingen en daarna een G.T.T. na voorafgaande alcohol gebruik de insuline activiteit lager is tijdens de 2e G.T.T. Bij de groep personen waar de omgekeerde volgorde werd aangehouden blijkt daaren-

tegen, dat de insuline activiteit hoger is tijdens de G.T.T. na alcohol voorbereiding bij zes van de zeven proefpersonen. Hieruit kan geconcludeerd worden, dat het effect op de insuline activiteit dat bij de eerste zeven proefpersonen wordt gevonden, niet berust op het voorafgaande alcohol gebruik, maar mogelijk speelt het feit dat op twee opeenvolgende dagen een G.T.T. werd verricht een rol. Bij de hele groep proefpersonen blijkt de insuline activiteit, gemeten aan de hand van de 2e G.T.T. onafhankelijk van het alcohol gebruik, lager uit te vallen bij dertien van de veertien proefpersonen.

Ten aanzien van de C.I.R. werden geen aanwijzingen gevonden dat de resultaten beïnvloed werden door de volgorde van de proefopstelling.

Bovengenoemde interpretatie was aanleiding om het effect van een herhaalde glucose belasting op de A na te gaan en tevens te onderzoeken of een koolhydraatbeperkt dieet van invloed is op de insuline activiteit.

II. HERHAALDE GLUCOSE BELASTING EN DE A

Dit onderzoek werd verricht bij acht normale mannelijke proefpersonen met een normaal gewicht, in de leeftijd variërend van 21 tot 34 jaar. Bij vijf van hen werd op drie achtereenvolgende dagen een O.G.T.T. verricht, terwijl bij drie slechts op twee achtereenvolgende dagen een glucose belasting werd uitgevoerd. De voorbereiding bestond uit een koolhydraatrijk dieet gedurende drie dagen.

De resultaten zijn terug te vinden in tabel 16, terwijl in figuur 7 de insuline activiteit van de eerste met die van de tweede G.T.T. wordt vergeleken.

Vergelijking van de C.I.R. en de A tijdens de eerste en tweede glucose belastingscurve geeft geen aanwijzing voor een verandering van de C.I.R., terwijl de insuline activiteit afneemt ($p < 0,05$). Een dergelijk resultaat wordt ook verkregen wanneer de glucose belastingscurve van de eerste dag wordt vergeleken met die van de derde dag bij de 5 proefpersonen die drie G.T.T.'s ondergingen. De insuline activiteit berekend aan de hand van de G.T.T. van de tweede dag verschilt niet van die van de derde dag.

Een glucose belasting met 100 gram glucose blijkt dus 24 uur later van invloed te zijn op de bereikte insuline activiteit tijdens een tweede G.T.T.

De verklaring van dit fenomeen kan wellicht worden gevonden in het

TABEL 16 C.I.R., A en G.T.-waarden na herhaalde glucose toediening.

	dag	C.I.R.	A	G.T.
1.	1	0,88	3,67	3,23
	2	1,47	3,88	5,70
2.	1	0,62	0,73	0,45
	2	0,55	0,61	0,34
	3	0,71	0,68	0,48
3.	1	0,52	3,50	1,82
	2	0,57	1,55	0,88
4.	1	0,28	3,38	0,95
	2	0,23	2,01	0,46
	3	0,17	2,79	0,47
5.	1	0,44	2,06	0,91
	2	0,59	1,71	1,01
	3	0,64	1,69	1,08
6.	1	0,19	2,80	0,53
	2	0,24	2,59	0,62
7.	1	0,44	4,00	1,76
	2	0,68	2,03	1,38
	3	0,48	2,55	1,22
8.	1	1,26	1,72	2,17
	2	1,34	1,69	2,26
	3	1,24	1,54	1,91
<hr/>				
Gemiddelde waarden:	dag 1	dag 2	dag 3	
C.I.R.	0,58	0,71	0,65	
A	2,73	2,01	1,85	
G.T.	1,48	1,58	1,03	

insuline activiteit A

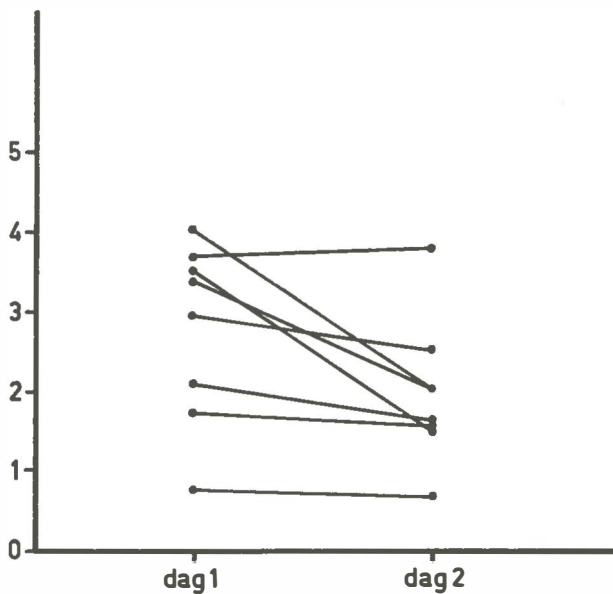


Fig. 7. A waarde tijdens een orale GTT op twee opeenvolgende dagen bij normalen.

afnemen van het aantal insuline receptoren onder invloed van de hoge insuline spiegels, die tijdens de eerste G.T.T. werden bereikt. Uit de literatuur kunnen gegevens worden geput, die bovengenoemde verklaring aannemelijk maken.

Bij adipositas, waar zowel basaal als na een koolhydraat belasting hoge insuline spiegels bestaan, gaat insuline resistentie samen met een vermindering van het aantal receptoren (188,189).

Koolhydraat restrictie bij adipeuze patienten doet de insuline spiegels dalen en het aantal receptoren toenemen. Het opnieuw geven van een koolhydraatrijke voeding heeft wederom een omgekeerd effect binnen 48 uur (190).

Dergelijke resultaten zijn ook bekend uit het dier experiment. Bij muizen met een erfelijke tendens tot vetzucht leidt hongeren tot een daling van de basale insuline spiegel en tot een stijging van het aantal receptoren. Het aantal receptoren stijgt niet wanneer tegelijkertijd insuline wordt toegediend (191). In vitro studies hebben op een meer directe wijze aangetoond, dat insuline een negatieve invloed op het aantal receptoren en op de

insuline gevoeligheid heeft (192, 193). Het aantal receptoren is op zich weer positief gecorreleerd aan de insuline gevoeligheid (194,195).

De samenstelling van het dieet blijkt een grote invloed te hebben op het aantal receptoren en op de insuline gevoeligheid. Een excessieve sucrose opname gaat gepaard met een afname van de insuline binding en de insuline gevoeligheid (196).

Binnen drie à vijf uur na een maaltijd of na een glucose belasting zouden veranderingen in de insuline binding kunnen optreden, dit wordt dan veroorzaakt door een verandering in de insuline affiniteit, een verandering in het aantal receptoren zou na een wat groter tijdsinterval optreden (197,198). De insuline activiteit verandert in ieder geval niet binnen een uur, gezien de constante A waarde gevonden tijdens een tweetoppige glucose belastingscurve (zie hoofdstuk II).

Een daling van de insuline activiteit treedt echter op binnen 24 uur, waarna door ons geen verdere afname van de A kon worden aangetoond tijdens een derde G.T.T. Omgekeerd is het niet zeker, dat een dag zonder glucose belasting voldoende is om de A op zijn oorspronkelijke waarde terug te brengen. Is de A eenmaal laag ten gevolge van een koolhydraat belasting, dan zal dit leiden tot gemiddeld hogere insuline spiegels, waardoor de A laag zal blijven. Het is dan ook te verwachten, dat een daling van de A sneller zal optreden dan een herstel tot de uitgangswaarde.

III. KOOLHYDRAATARM DIEET EN DEA

Het onderzoek naar het effect van koolhydraat beperking op de A werd verricht bij acht normale mannelijke proefpersonen in de leeftijd van 22 tot 35 jaar. De C.I.R. en de A werden eerst berekend tijdens een O.G.T.T. na de gebruikelijke voorbereiding met een koolhydraatrijk dieet. De glucose belasting werd tenminste een maand later herhaald. De voorbereiding bestond nu uit een koolhydraatarm dieet gedurende zeven dagen. Het dagelijkse menu bevatte niet meer dan 115 gram koolhydraten. Gewicht en lengte van de acht proefpersonen zijn terug te vinden in tabel 17, de resultaten in tabel 18 en figuur 8.

TABEL 17 Lengte en gewicht voor (a) en na (b) een koolhydraat arm dieet.

	lengte in cm	gewicht in kg	
		a	b
1.	179	69	69
2.	173	70	69,5
3.	183	82	81
4.	180	78	77
5.	194	90	90
6.	177	70	70
7.	181	83,5	81
8.	180	93	95

TABEL 18 C.I.R., A, G.T. en F.A. (in $\mu\text{mol/l}$) waarden tijdens een orale G.T.T., na koolhydraatrijk en koolhydraatarm dieet bij normalen.

	Koolhydraatrijke voorbereiding				Koolhydraatarme voorbereiding			
	C.I.R.	A	G.T.	F.A.	C.I.R.	A	G.T.	F.A.
1.	0,83	2,30	1,91	400	0,50	0,92	0,46	938
2.	0,60	1,42	0,85	888	1,44	0,68	0,98	712
3.	0,76	1,67	1,27	838	1,60	0,87	1,39	1278
4.	0,35	2,62	0,92	498	0,27	6,25	1,69	913
5.	1,05	1,45	1,52	195	0,75	0,93	0,70	1463
6.	1,06	3,82	4,05	587	1,18	2,83	3,34	400
7.	0,28	1,79	0,50	340	0,20	3,33	0,67	1045
8.	0,49	1,24	0,61	1107	0,92	1,16	1,07	620
Gem.								
waarden	0,68	2,04	1,45	607	0,86	2,12	1,29	921

De resultaten: De C.I.R. vertoonde geen verschil na een koolhydraatrijke dan wel na een koolhydraatarme voorbereiding. Wat betreft de A werd door ons in deze groep evenmin een verschil aangetoond. Bij de koolhydraatarme voorbereiding werd bij zes van de acht personen een lagere A gevonden dan bij de koolhydraatrijke voorbereiding. Twee proefpersonen vertoonden echter het omgekeerde beeld.

De onder clinici gangbare opvatting, dat koolhydraat restrictie leidt tot een afname van de glucose tolerantie kan door ons, althans in deze proefopzet, bij gezonden niet worden bevestigd. De nuchtere spiegels van

insuline activiteit A

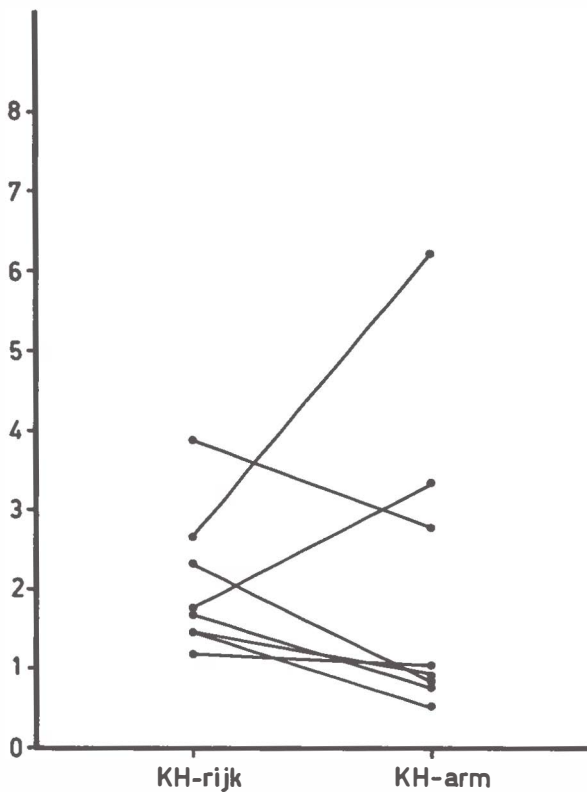


Fig. 8. A waarde tijdens een orale GTT na KH-rijk en KH-arm dieet bij normalen.

vrije vetzuren toonden evenmin een verschil dat in verband kon worden gebracht met de koolhydraatrijksdom van de voorbereidingsperiode.

Het ontbreken van een effect op de C.I.R. is mogelijk in strijd met sommige opgaven uit de literatuur. Zo beschrijven Fujita e.a. dat na koolhydraat restrictie de bifasische insuline response na een intraveneuze glucose belasting ontbreekt (65). Orale glucose toediening na een koolhydraatarm dieet zou leiden tot een trager oplopen van de insulinespiegels met later symptomen van een reactieve hypoglycaemie (199), kortom een insuline verloop zoals gezien wordt in de beginfase van overgewicht diabetes.

IV. SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Voor het beoordelen van een G.T.T. is het nodig, dat deze onder gestandaardiseerde omstandigheden wordt uitgevoerd. Voorbereiding met een vaste hoeveelheid koolhydratengedurende een aantal dagen blijft gewenst. Herhaling van een glucose belastingscurve binnen 24 uur leidt tot een vermindering van de insuline activiteit. Waarschijnlijk berust dit op een vermindering van het aantal receptoren dat beschikbaar is als gevolg van de hoge insuline spiegels die 24 uur van tevoren werden bereikt. Dit fenomeen, dat nog niet eerder beschreven is, zal verder worden uitgewerkt in hoofdstuk VI, waar een aantal onderzoeken verricht met behulp van de Biostator worden beschreven.

De onderzoeken naar het effect van alcohol op de insuline activiteit moeten bekeken worden in het licht van twee opeenvolgende glucose belastingen. Hiermee rekening houdend kon geen effect van alcohol worden aangetoond.

Tenslotte dient vermeld te worden, dat wij in een groep van acht personen geen verschil in de C.I.R. en A konden aantonen na voorbereiding met een koolhydraatarm dan wel na voorbereiding met een koolhydraatrijk dieet.

DE KUNSTMATIGE β -CEL (BIOSTATOR), BESCHRIJVING EN ENKELE KLINISCHE TOEPASSINGEN

Vasculaire complicaties komen bij diabetes mellitus veelvuldig voor. In de laatste jaren zijn er steeds meer aanwijzingen gekomen dat er verband bestaat tussen de regulering van diabetes mellitus en de verergering van deze complicaties, in die zin dat scherpe regulering het optreden van deze afwijkingen tegengaat. Bij patienten van het juveniele type van diabetes mellitus die geen enkele insuline reserve meer hebben, is het niet mogelijk het normale dagpatroon van de insuline afgifte door middel van een of meerdere subcutane insuline injecties te benaderen. Dit leidt ertoe, wil men hypoglycaemie voorkomen, dat geaccepteerd moet worden dat op bepaalde momenten van de dag (na de maaltijd) de bloedsuiker te hoog oploopt. Bij het streven tot een meer natuurlijke regulering van de bloedsuiker spiegels zijn twee ontwikkelingen naar voren gekomen:

- a) de transplantatie van pancreasweefsel of eilandjes van Langerhans;
- b) het ontwikkelen van infusie systemen met en zonder feedback controle van een glucose monitor waarmee het mogelijk werd continu een normoglycaemie te bewerkstelligen.

Deze ontwikkelingen zullen kort worden besproken.

I. PANCREAS TRANSPLANTATIE

Endocriene functie van een pancreas transplantaat bij een hond werd voor het eerst aangetoond in 1927 (200). Tot medio 1979 zijn 51 pancreas transplantaties bij mensen verricht, doorgaans bij patienten met een terminale nierinsufficiëntie, die tegelijkertijd een niertransplantatie moesten ondergaan (201).

Het getransplanteerde pancreas weefsel heeft bij een patient vier jaar en bij een andere patient een jaar gefunctioneerd. Bij de overigen moest het transplantaat verwijderd worden, omdat complicaties ontstonden in de zin van afstotingsreacties, thrombosering van de vaten, pancreatitis en ontstekingsreacties veroorzaakt door exocriene pancreas producten (202).

In een serie van twaalf patienten overleden acht binnen enkele maanden meestal tengevolge van een sepsis (201).

II. OPEN INFUSIE SYSTEEM

Via het zogenaamde “open loop” systeem krijgt de patient insuline toegediend zonder dat er een feedback controle is van een glucose monitor. Insuline wordt dus afgegeven op een vooraf vastgestelde wijze, onafhankelijk van de actuele bloedsuiker spiegel.

Pickup (203) gebruikt een draagbaar insuline pompje dat insuline subcutaan toedient via een cathetertje bevestigd op de buikhuid. De basale insuline infusie die nodig is om een normoglycaemie te handhaven, wisselt van 0,9 tot 3,2 E per uur. Vlak voor de maaltijd wordt door de patient zelf de infusie snelheid acht maal verhoogd. De diabetes was bij zes van de 14 patienten beter geregeld met een dergelijk pompje dan met de gebruikelijke subcutane injecties. Bij de overigen vond Pickup geen verschil.

De groep van Felig (204) past een pompje toe met een grotere flexibiliteit. De infusie snelheid van insuline wordt vlak voor de maaltijd opgevoerd afhankelijk van de grootte van de maaltijd. De gemiddelde bloedsuiker over het etmaal werd met behulp van dit pompje binnen enkele dagen teruggebracht van een waarde van 243 mg% naar een waarde van 93 mg%. De fluctuaties na de maaltijd waren minder groot en hypoglycaemieën werden niet gezien. Om een normoglycaemie te handhaven werd door de pomp doorgaans een grotere hoeveelheid insuline toegediend dan wanneer de patienten op conventionele wijze werden gereguleerd.

Andere groepen gebruiken gepreprogrammeerde insuline pompjes, die insuline intraveneus toedienen (205). Irsigler heeft gedurende een maximale duur van 117 dagen een dergelijk pompje bij juveniele diabetes patienten toegepast (206). Met behulp van dit pompje werd insuline via de vena subclavia geïnfundeerd. Een schatting van de basale insuline behoefte werd gemaakt met de Biostator. De diabetes regulering bleek hiermee aanmerkelijk verbeterd met minder hypoglycaemieën. Compli-

caties in de zin van infecties of thrombose werden niet gezien. Wel waren er problemen met de catheters, zoals lekkages en breken, terwijl bij gebruik op langere termijn moeilijkheden ontstonden door precipitatie van de sterk geconcentreerde insuline. Behalve dat er met deze pompjes een goede regulering van de bloedsuiker spiegels bereikt wordt, normaliseren ook de melkzuur, pyrodruivenzuur, hydroxyboterzuur en alanine spiegels (207,208).

De beschreven pompjes zijn betrekkelijk goedkoop in aanschaf en eenvoudig van constructie, terwijl er weinig kans op storingen is. Ondanks hun geringe omvang blijven ze voor de patient onpractisch in het gebruik. De laatste jaren zijn ook inplanteerbare pompjes ontwikkeld, die bij honden zijn toegepast (209). Een ander bezwaar van het open infusie systeem is, dat grote schommelingen in de bloedsuiker spiegel niet opgevangen kunnen worden door een aangepaste insuline afgifte. De insuline infusie gaat door, ook in geval van hypoglycaemie. Het blijkt dan ook dat door middel van een insuline infusie geregeld door de feedback controle van een glucose monitor, zoals bij de Biostator, een betere controle van de bloedsuiker spiegel bereikt wordt dan met een gepreprogrammeerd infusie systeem (210).

III. GESLOTEN INFUSIE SYSTEEM

In geval van het zogenaamde "closed loop" systeem, wordt de bloedsuiker geregeld door middel van een insuline infusie die aangepast is aan de bloedsuiker spiegel. Er vindt een continue bloedsuiker meting plaats met behulp van een glucose analyzer. De gemeten bloedsuiker waarden worden doorgegeven aan een computer die aan de hand van de bloedsuiker waarden een insuline pomp of een glucose pomp tot actie aanzet. Het principe wordt weergegeven in figuur 9.

De eerste continue bloedsuiker registratie vond plaats in 1957, aanvankelijk bij proefdieren (211) en later ook bij de mens. Het bleek mogelijk op deze wijze het effect van een intraveneuze en orale glucose belasting op het bloedsuiker verloop te bestuderen, evenals het resultaat van het toedienen van sulfonylureum derivaten en van insuline (212).

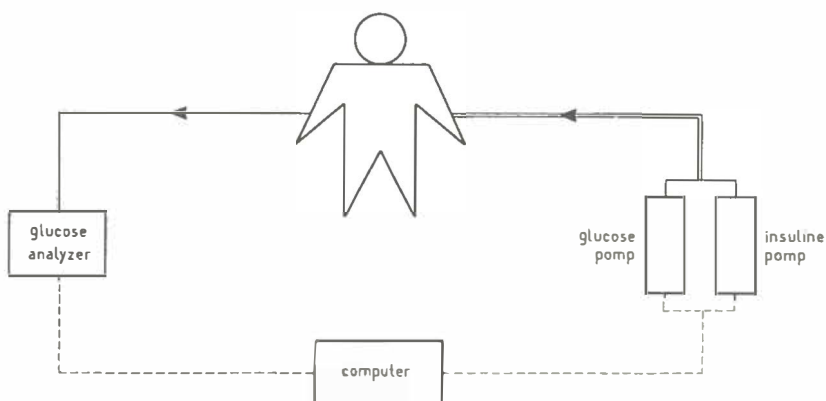


Fig. 9. Principe van de Biostator.

Daarna werden op empirische gronden algoritmen ontwikkeld waarmee op grond van bloedsuiker waarden de insuline infusie geregeld wordt. De eerste toepassingen van het z.g. kunstpancreas worden beschreven in 1974 (213 t/m 215).

Alblisser geeft aan hoe hij de bloedsuiker spiegel reguleert bij honden die een pancreatectomie ondergingen (213). De honden ondergingen twee maal een intraveneuze glucose belasting. De eerste keer werd de computer dusdanig geprogrammeerd dat alleen de bloedsuiker hoogte van belang was voor de insuline infusie, terwijl de tweede keer de computer zo geprogrammeerd werd, dat de insuline infusie ook nog bepaald werd door de bloedsuiker verschillen onderling. In het eerste geval was er een bloedsuiker verloop zoals ook gezien wordt bij “maturity onset diabetes”. De insuline die afgegeven wordt door het kunstpancreas neemt toe met het stijgen van de bloedsuiker spiegel. Op het moment dat de glucose piek bereikt wordt geeft het apparaat de maximale hoeveelheid insuline af. Tijdens het dalen van de bloedsuiker waarde is bij een bepaalde glucose spiegel de insuline afgifte even groot als in de stijgende fase. Het netto resultaat is een relatief hoge bloedsuiker piek met daarna het doorzakken van de bloedsuiker spiegel tot hypoglycaemische waarden. Door nu de insuline afgifte niet alleen af te laten hangen van de actuele bloedsuiker, maar ook van het verschil tussen de bloedsuikers onderling en van de te verwachten bloedsuiker, kon Alblisser tijdens de tweede proefopzet een normoglycaemie handhaven. Dit principe wordt ook nu nog toegepast,

ook bij de Biostator. Tijdens het stijgen van de bloedsuiker spiegel wordt relatief veel insuline afgegeven, terwijl de insuline afgifte afneemt zodra de bloedsuiker stijging minder uitgesproken is of wanneer de bloedsuiker waarde daalt. De insuline infusie is verder afgestemd op de te verwachten bloedsuiker, de computer berekent die aan de hand van de voorafgaande bloedsuikers. In totaal wordt hierdoor minder insuline afgegeven, er treden minder frequent hypoglycaemieën op.

Ook bij de mens bleek het mogelijk met het kunstpancreas de bloedsuiker spiegel binnen physiologische grenzen te houden, dit zonder voedsel restrictie, terwijl onregelde diabeten weer vlot normoglycaemisch gemaakt werden (214,215).

Bij de hierboven aangehaalde studies werd insuline via een perifere vene geïnfundeerd. Toediening via de vena portae komt overeen met een meer physiologische situatie. De groep van Albisser vergeleek bij honden de twee toedieningswegen (216). Tijdens een intraveneuze glucose belasting bij honden die een pancreatectomie hadden ondergaan, bleek dat de totale hoeveelheid afgegeven insuline, het insuline afgifte patroon en de perifere insuline spiegels niet beïnvloed werden door de manier van toediening. Wel waren de bereikte insuline spiegels gemiddeld twee maal hoger dan die gevonden worden bij normale honden. Ook Horwitz vindt sterk verhoogde insuline spiegels bij patienten met diabetes mellitus aan het kunstpancreas (217).

Santiago concludeert hieruit dat de algoritmen die de insuline afgifte bepalen nog verdere verbetering behoeven. Het is bovendien voorstelbaar dat de hyperinsulinaemie, die klaarblijkelijk noodzakelijk is om een normoglycaemie te verkrijgen, als een ongewenste bijwerking een afname van het aantal beschikbare insuline receptoren van lever en vetcellen ten gevolge zou kunnen hebben (218).

De gesloten infusie systemen zijn in staat glucose toe te dienen, hetgeen van nut is omdat het risico van overinsulinisatie bestaat. Anderen infunderen in plaats van glucose, glucagon (219). Een duidelijk voordeel lijkt dit niet te hebben.

IV. ENKELE KLINISCHE TOEPASSINGEN VAN HET KUNSTPANCREAS

De gesloten infusie systemen zijn in een aantal klinische situaties toegepast. Zij zijn van nut bij het handhaven van normale bloedsuikers tijdens

operaties bij patienten met diabetes mellitus (220,221). Door een aan de bloedsuiker spiegel aangepaste glucose toediening is het mogelijk om bij patienten met een insulinoom een normoglycaemie te handhaven, ook tijdens resectie van de tumor (222). Het apparaat is bij insulinoom patienten niet alleen nuttig als glucose monitor en als glucose infusie systeem, waarbij de patient beschermd wordt tegen de risico's van een hypoglycaemie tijdens de anaesthesie. De Biostator maakt het ook mogelijk om vast te stellen of tijdens de operatie bij multiële insulinomen, alle tumoren verwijderd zijn (223).

Door middel van het kunstpancreas kunnen ook tijdens de partus bij patienten met een diabetes mellitus normale bloedsuikers worden gehandhaafd. Een normoglycaemie tijdens de partus vermindert mogelijk de kans op een latere hypoglycaemie bij het kind (224). Ook de bloedsuikers van patienten met een diabetische ketoacidose, kunnen met behulp van dit apparaat weer tot een normale waarde teruggebracht worden (225).

Volgens sommige auteurs zou het mogelijk zijn om met behulp van het kunstpancreas de dagelijkse insuline behoefte te meten, waarbij 's ochtends de insuline behoefte het grootst is (226). Mirouze vindt zelfs dat er onder invloed van een kortdurend verblijf aan het kunstpancreas bij nieuwe diabeten een langdurige remissie kan ontstaan (227).

Voor research doeleinden blijkt het kunstpancreas van nut. Op een elegante wijze kon worden aangetoond door Pfeiffer en medewerkers (98), dat somatostatine bij juveniele diabetes patienten, de insuline behoefte doet afnemen. Onder invloed van een volledige normalisatie van de bloedsuiker spiegel gedurende 48 uur verdwijnt de hyperglucagonaemie bij diabetes patienten, waaruit geconcludeerd wordt, dat bij diabetes mellitus de hyperglucagonaemie waarschijnlijk secundair is aan insuline tekort. F.A.-spiegels, pyrodrivenzuur en hydroxyboterzuur spiegels, normaliseren zich ten dele tijdens een kort verblijf aan het pancreas (229). Tevens werd met behulp van dit apparaat aangetoond, dat exogene insuline tot een inhibitie van de β -cel secretie leidt, afhankelijk van de bloedsuiker spiegel (230).

De artificiële β -cel waar wij over beschikken is de zogenaamde Biostator. Na een beschrijving van het apparaat zullen de ervaringen die wij zelf hebben opgedaan met de Biostator, beschreven worden.

V. BESCHRIJVING VAN DE BIOSTATOR

De Biostator (figuur 10) ontwikkeld door Miles, bestaat uit drie componenten: een glucose analyzer, een computer en een insuline, glucose infusie systeem.



Fig. 10. Patient aangesloten aan de Biostator.

1) *De glucose analyzer:*

Via een double lumen catheter geplaatst in een perifere vene, wordt continu een kleine hoeveelheid bloed in de orde van 2 ml per uur afgezogen. Een heparine oplossing (5000 E in 100 cc fysiologisch zout) wordt naar de tip van de double lumen catheter gepompt. Het veneuze bloed, samen met de heparine oplossing, wordt door de andere leiding afgezogen, zodat de heparine de catheter niet verlaat. Op deze wijze wordt een extracorporele ontstolling verkregen. Het gehepariniseerde bloed wordt verder verdund met een gebufferde zoutoplossing en uiteindelijk naar de glucose sensor gepompt.

De glucose sensor bestaat uit een disposable membraan, die glucose oxydase bevat en een polarografische zilver-platina electrode. Glucose wordt geoxydeerd met behulp van het glucose oxydase, waarbij waterstof, peroxyde vrijkomt. Dit induceert een electrisch signaal dat evenredig is met het bloedsuiker gehalte. In vitro studies geven een goede lineariteit aan van de sensor in een gebied van 17 tot 700 mg% (231).

Veranderingen in de gevoeligheid van de membraan kunnen optreden door precipitatie van fibrine en thrombocyten. De eigenschappen van verschillende membranen zijn niet constant. Het is daarom nodig tijdens ieder onderzoek de membraan regelmatig te controleren.

Het tijdsinterval tussen de bloed afname en de bloedsuiker registratie is 90 seconden.

2) *Het infusie systeem:*

Insuline, glucose en fysiologisch zout, worden in een andere arm, dan waar het bloed afname systeem zit, geïnfundeerd. Via een peristaltische pomp wordt òf insuline òf glucose toegediend, terwijl er een constante infusie van NaCl 0,9% is. De mogelijkheid om een vierde oplossing te infunderen is aanwezig. Insuline wordt in een oplossing van 60 E per 100 cc NaCl 0,9% gegeven, terwijl hieraan 1 ml menselijk albumine 20% is toegevoegd. Glucose wordt doorgaans als een 20% oplossing toegediend. De schakel tussen de glucose analyzer en het infusie systeem wordt gevormd door de computer. Deze beslist aan de hand van de bloedsuikers met behulp van algoritmen wanneer en hoeveel insuline of glucose de patient ontvangt.

3) *De computer:*

De computer ontvangt zes maal per minuut een electrisch signaal van de glucose analyzer. Hij vertaalt dit in een bloedsuiker waarde en bepaalt iedere minuut de gemiddelde waarde hiervan. Een schrijver wordt door de computer geactiveerd. Hij noteert iedere minuut: de dag van aansluiting, de tijd, de bloedsuiker spiegel in mg%, de hoeveelheid glucose die per minuut is gegeven, de hoeveelheid insuline die iedere minuut wordt toegediend en de totale hoeveelheid insuline die vanaf het begin van de aansluiting aan de patient gegeven is (figuur 11).

De infusie snelheid van glucose en van insuline wordt bepaald door de algoritmen die in de computer zijn ingevoerd. Een algoritme is een formule, ontworpen om een zich herhalend mathematisch probleem op te

1:10:34	155	0	90	25641
1:10:35	153	0	77	25718
1:10:36	152	0	81	25799
1:10:37	150	0	74	25873
1:10:38	148	0	89	25962
1:10:39	146	0	80	26042
1:10:40	145	0	76	26118
1:10:41	144	0	81	26199
1:10:42	144	0	96	26295
1:10:43	142	0	100	26395
1:10:44	141	0	98	26493
1:10:45	138	0	74	26567
1:10:46	136	0	52	26619
1:10:47	136	0	57	26676
1:10:48	136	0	72	26748
1:10:49	134	0	88	26836
1:10:50	135	0	101	26937
1:10:51	131	0	72	27009
1:10:52	129	0	48	27057

Fig. 11. Gegevens die iedere minuut genoteerd worden: tijd in uren en minuten, bloedsuiker spiegel in mg%, toegediende hoeveelheid glucose in mg/min, toegediende hoeveelheid insuline in mU/min, totale hoeveelheid insuline in mU die tot het aangegeven tijdstip geïnfundeerd is.

lossen. De algoritmen die men gebruikt in het Biostator systeem zijn ontwikkeld door Miles op grond van de klinische ervaringen van de groep van Pfeiffer (215).

Er is een zogenaamde statische controle als ook een dynamische controle van de insuline infusie.

Bij de statische controle wordt de insuline afgifte bepaald door de hoogte van de bloedsuiker spiegel. Bij de dynamische controle wordt de insuline infusie bepaald door de snelheid en de mate van veranderingen van de bloedsuiker spiegel. Doorgaans wordt de insuline infusie geregeld door een combinatie van statische en dynamische controle (figuur 12). Een glucose infusie kan alleen door de hoogte van de bloedsuiker spiegel worden geregeld, zodat hier sprake is van een statische controle.

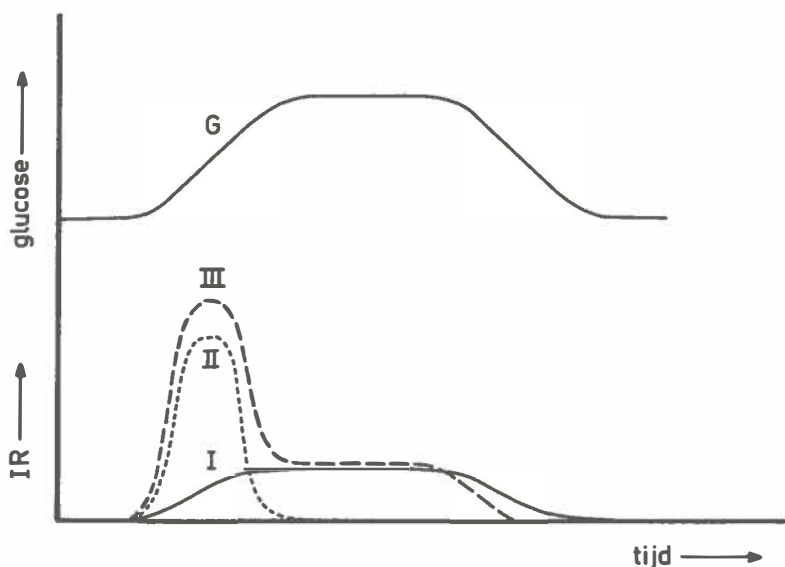


Fig. 12. Insuline afgifte door de Biostator. I = statische controle, II = dynamische controle, III = statische + dynamische controle (naar Clemens e.a., 232).

A: De statische controle

De response van de Biostator bij de statische controle wordt alleen bepaald door de hoogte van de bloedsuiker spiegel. De formule die de insuline afgifte weergeeft is:

$$I R = R I \left(\frac{G Y - B I}{Q I} + 1 \right)^2$$

$I R$ = hoeveelheid geïnfundeerde insuline

$R I$ = hoeveelheid insuline die geïnfundeed wordt bij een bloedsuiker spiegel die gelijk is aan $B I$.

$$G Y = 2M + \frac{G + G1 + G2 + G3 + G4}{5}$$

G = de laatst afgelezen gemiddelde bloedsuiker waarde.

$G1$ = de gemiddelde bloedsuiker waarde een minuut voor G .

$G2$ = de gemiddelde bloedsuiker waarde een minuut voor $G1$.

$G3$ = de gemiddelde bloedsuiker waarde een minuut voor $G2$.

$G4$ = de gemiddelde bloedsuiker waarde een minuut voor $G3$.

$$M = \frac{2 G + G I - G 3 - 2 G 4}{10}$$

$Q I$ = de reciproque van de "static gain" *

$$I R = 0 \text{ als } \frac{G Y - B I}{Q I} + 1 \leq 0$$

De formule die de glucose infusie weergeeft is:

$$D R = R D \left(\frac{B D - G}{Q D} + 1 \right)^4$$

$D R$ = de hoeveelheid geïnfundeerde glucose.

$R D$ = de hoeveelheid glucose die geïnfundeeerd wordt bij een bloedsuikerspiegel gelijk aan $B D$.

G = de laatst afgelezen gemiddelde bloedsuiker waarde.

$Q D$ = de reciproque van de "static gain".

$$D R = 0 \text{ als } \frac{B D - G}{Q D} + 1 \leq 0$$

B: De dynamische controle

Een tweede serie algoritmen bepaalt de dynamische insuline afgifte waarbij de snelheid waarmee een bloedsuiker stijgt of daalt van belang is. De hoeveelheid insuline $I R$ die nu afgegeven wordt is:

$$I R = \frac{K R}{10} M (G Y - B I) \frac{R I}{100}$$

voor een stijgende bloedsuiker spiegel terwijl de insuline infusie voor een dalende bloedsuiker wordt:

$$I R = \frac{K F}{10} M (G Y - B I) \frac{R I}{100}$$

* "gain" is een term die in de electronica gebruikt wordt voor signaal vergroting.

$K R$ = een constante voor een stijgende bloedsuiker.

$K F$ = een constante voor een dalende bloedsuiker.

$B I$ = de basale bloedsuiker van eerder.

M is nu de helling van de best passende lijn met de kleinste kwadraten ten opzichte van de bloedsuikers van de laatste 5 minuten. $G Y$ is nu de bloedsuiker van de minuut die komen gaat en wordt berekend aan de hand van de best passende lijn door de bloedsuikers van de laatste 5 minuten.

$$I R = 0 \text{ als } G Y - B I \leq 0$$

Doorgaans wordt gekozen voor een combinatie van dynamische en statische controle waarbij de totale insuline infusie $I R$ is:

$$I R = I R \text{ statisch} + I R \text{ dynamisch.}$$

Het apparaat biedt verder verschillende infusie mogelijkheden, onder andere kunnen een vaste hoeveelheid insuline en glucose tegelijkertijd geïnfundeerd worden.

De constanten die door de onderzoeker geselecteerd worden zijn: $K R$, $K F$, $B I$, $Q I$, $R I$, $F I$ (de maximale insuline infusie per minuut, dit wordt bepaald door de concentratie van de insuline oplossing), $B D$, $Q D$, $R D$ en $F D$ (de maximale glucose infusie per minuut, dit wordt bepaald door de concentratie van de glucose oplossing). $I R$, $R I$ en $F I$ worden uitgedrukt in mE insuline per minuut, $D R$, $R D$ en $F D$ worden uitgedrukt in mg glucose per minuut, $B I$ en $B D$ in mg%.

Door middel van een combinatie van statische en dynamische controle van de insuline afgifte wordt een afgifte patroon, zoals aangegeven in figuur 12, verkregen. $K R$ wordt groter gekozen dan $K F$ zodat er bij een dalende bloedsuiker minder insuline afgegeven wordt. $R I$ de basale insuline infusie kan gekozen worden afhankelijk van de insuline gevoeligheid, bij adipositas zal $R I$ doorgaans groter moeten zijn.

VI. EIGEN ERVARINGEN MET DE BIOSTATOR

Toen wij beschikten over de Biostator, was het natuurlijk van vitaal belang om alvorens exogeen insuline toe te dienen via de computer, aller-

eerst ervaring op te doen met de ijkingsprocedures van de glucose analyzer en de glucose sensor te testen. De gemeten bloedsuiker waarde is immers van belang voor de insuline afgifte.

Aanvankelijk werden in vitro bepalingen verricht waarbij de glucose analyzer werd getest aan de hand van oplossingen met een bekende concentratie. Later vond bij een aantal patiënten een glucose registratie plaats zonder dat de computer werd ingeschakeld, tegelijkertijd werden uit de andere arm op gezette tijden bloedmonsters afgenomen. Deze werden ter vergelijking bepaald met de ferricyanide methode op een autoanalyzer.

Enkele voorbeelden worden getoond in de figuren 13, 14 en 15. De bloedsuiker spiegels tegelijkertijd bepaald met de ferricyanide methode worden in deze figuren aangegeven met een stip. Hieruit blijkt dat er een goede overeenkomst mogelijk is tussen de bloedsuiker spiegels gemeten met de Biostator en de bloedsuikers tegelijkertijd bepaald met de autoanalyzer.

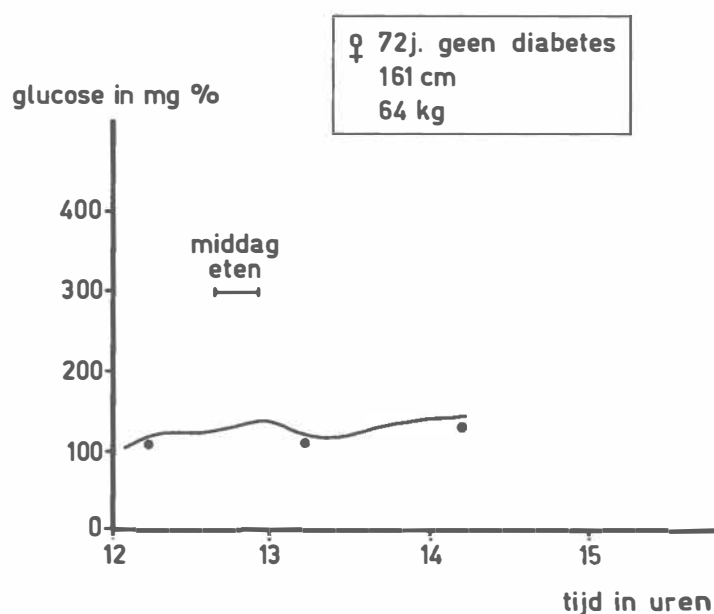


Fig. 13. Continue bloedsuiker registratie met behulp van de Biostator. De tijdstippen geven bloedsuiker waarden weer die tegelijkertijd bepaald zijn met behulp van de ferricyanide methode.

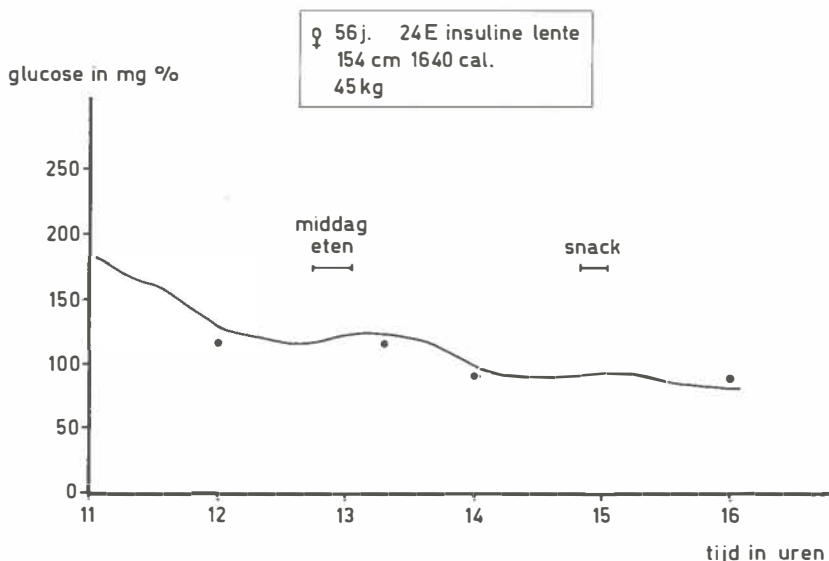


Fig. 14. Continue bloedsuiker registratie bij een patiente aan de Biostator. De stippen geven bloedsuiker waarden weer die tegelijkertijd bepaald zijn met behulp van de ferricyanide methode.

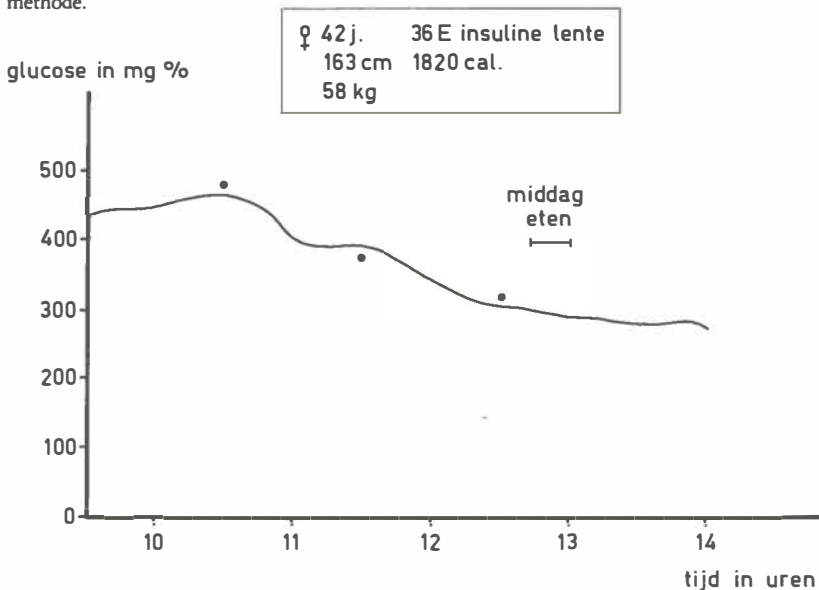


Fig. 15. Continue bloedsuiker registratie bij een patiente aan de Biostator. De stippen geven bloedsuiker waarden weer die tegelijkertijd bepaald zijn met behulp van de ferricyanide methode.

Het effect van exogene insuline gingen wij na bij een 63-jarige patiente die opgenomen was wegens ontregeling van haar diabetes mellitus. Er werd bij haar een continue bloedsuiker registratie verricht met behulp van de Biostator (figuur 16). Ondanks de 52 E insuline lente^R, die zij die ochtend net als anders spoot, stijgt de bloedsuiker van 460 mg% naar 580 mg%. Om tien voor twee werden 4 E insuline Actrapid^R intraveneus toegediend, dit werd een uur later en om tien voor vier nog eens herhaald. Het effect op het bloedsuiker verloop is duidelijk in de figuur zichtbaar, maar is mogelijk ten dele het gevolg van de 's ochtends ingespoten insuline lente^R.

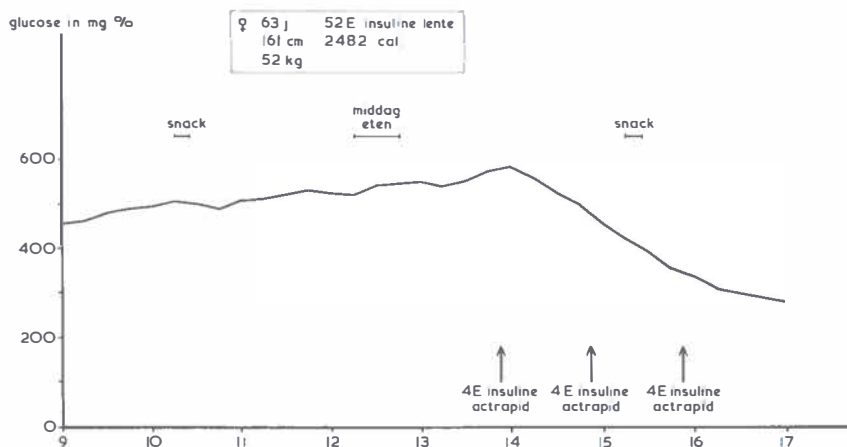


Fig. 16. Continue bloedsuiker registratie, effect van meerdere insuline injecties intraveneus toegediend.

Na een serie bloedsuiker registraties werd overgegaan tot het inschakelen van de computer, zodat via de computer exogene insuline werd toegediend. Aanvankelijk werden de oudere algoritmen toegepast zoals die in 1974 door de groep van Pfeiffer zijn beschreven (215). De constanten die wij gebruikten waren $K_R = 180$, $K_F = 120$, $B_I = 80$ mg%, $Q_I = 80$, $R_I = 10$ mE, $F_I = 600$ mE, $B_D = 65$ mg%, $Q_D = 15$, $R_D = 25$ mg, $F_D = 400$ mg. Met deze constanten werd getracht een bloedsuiker stabilisatie te verkrijgen rondom 80 mg% (B_I). Het insuline reservoir voor de feedback controle werd gevormd door 60 E insuline Actrapid^R opgelost in 100 ml fysiologisch zout waaraan menselijk albumine werd toegevoegd zoals al

eerder aangegeven is. Wanneer nu de computer insuline toediende bij diverse patienten op geleide van de bloedsuikers, bleek de insuline behoefte van patient tot patient sterk te verschillen. Dit kan aan de hand van enkele voorbeelden worden geïllustreerd. Figuur 17 laat het bloedsuiker verloop

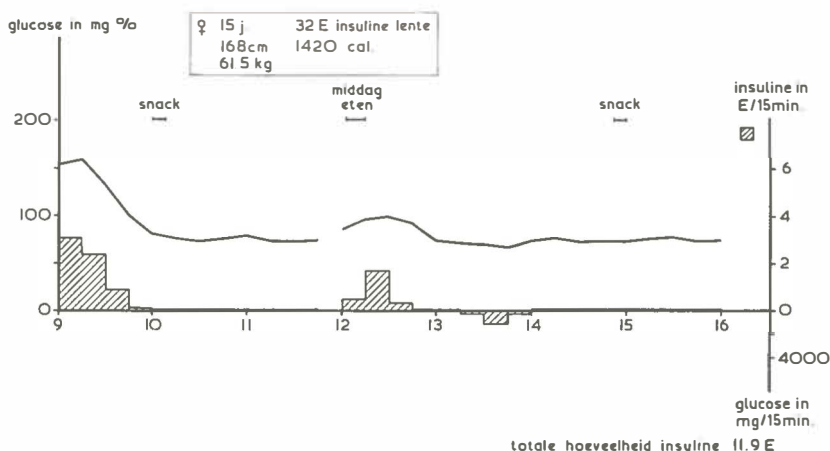


Fig. 17. Bloedsuiker verloop bij een patiente aan de Biostator.

zien bij een 15-jarig meisje, dat vijf jaar diabetes heeft en 32 E insuline lente^R spuit. Op de ochtend van aansluiting aan de Biostator kreeg zij geen insuline subcutaan. De continue lijn geeft het bloedsuiker verloop weer, het gearceerde gebied de hoeveelheid toegediende insuline. Ieder blokje komt overeen met een periode van 15 minuten. Om de bloedsuiker te doen dalen van 153 mg% naar 85 mg% werden 6,5 E insuline afgegeven. Om kwart voor twaalf werd zij gedurende een kwartier afgesloten. Om de middagmaaltijd te verwerken waren 3 E insuline voldoende. Na de maaltijd schiet de bloedsuiker waardedoor naar waarden tussen 65 en 70 mg%, waarop het apparaat een kleine hoeveelheid glucose afgeeft. In de laatste twee uren werden 0,4 E insuline per uur toegediend. In zeven uur kreeg zij in totaal 11,9 E insuline. In hoeverre bij deze patiente er nog sprake is van endogene insuline afgifte werd door ons niet nagegaan.

Figuur 18 demonstreert een curve gemaakt bij een 43-jarige man, kort nadat hij opgenomen was wegens ontregeling van zijn suikerziekte door een viraal luchtweg infect. Hij spuit normaal 56 E insuline lente^R. Op de ochtend van de registratie werd geen insuline subcutaan gegeven. Om de bloedsuiker te doen dalen van 305 naar 180 mg% gaf het apparaat het

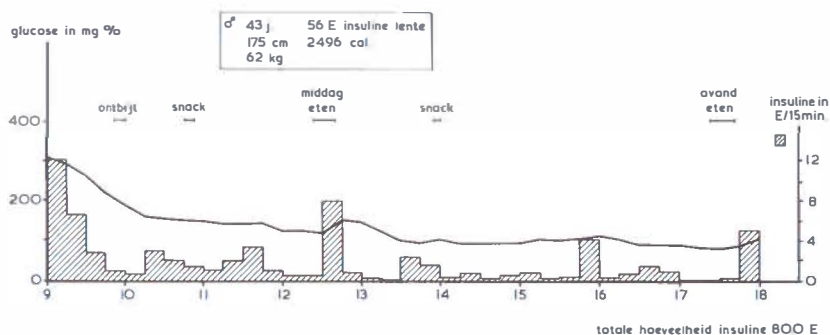


Fig. 18. Bloedsuiker verloop bij een patient aan de Biostator.

eerste uur 28,7 E insuline af. Het middageten en het avondeten gaan gepaard met een versterkte insuline afgifte. Gedurende het verblijf van 9 uur aan de Biostator werden 80 E insuline afgegeven.

Figuur 19 laat de curve zien die gemaakt is bij een patiente die al eerder werd besproken (zie figuur 16). Die ochtend kreeg zij geen insuline sub-

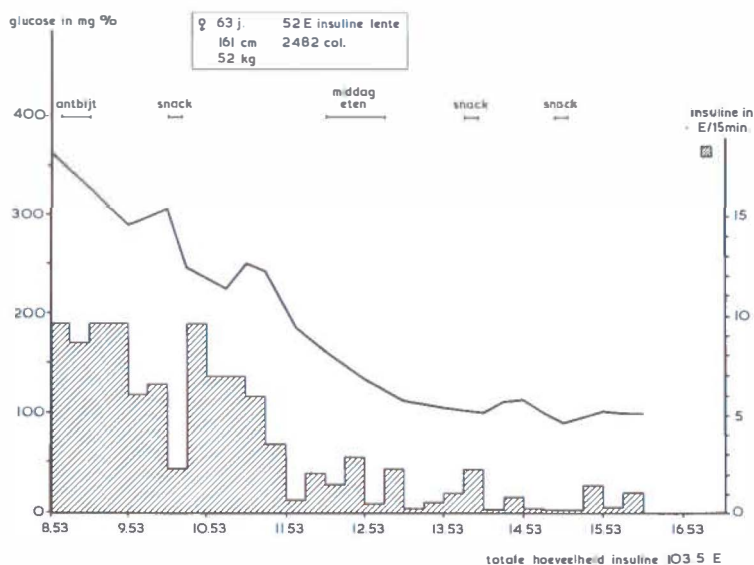


Fig. 19. Bloedsuiker verloop bij een patiente aan de Biostator.

cutaan gespoten. De Biostator bleek veel insuline af te geven. Om een bloedsuiker daling te bereiken van 368 mg% tot waarden van om en nabij 100 mg% werden 94,5 E insuline toegediend. Deze bloedsuiker werd bereikt om 13.30 uur. Vanaf die tijd tot het moment van afsluiten werden nog eens 3 E per uur afgegeven. De totale hoeveelheid insuline, die tijdens deze registratie werd toegediend, bedroeg 103,5 E.

Aan de hand van deze drie voorbeelden blijkt dat de dagelijkse insuline behoefte van patient tot patient sterk kan verschillen. Bij de laatste patiente werd door de Biostator een grote hoeveelheid insuline afgegeven, ten einde de bloedsuiker te normaliseren, terwijl 3 E per uur nodig waren om deze normoglycaemie te handhaven. Bij de volgende patienten, die in dit hoofdstuk en in hoofdstuk VI beschreven worden, werden nieuwere algoritmen toegepast.

De constanten, die wij op advies van Miles gebruikten, waren $K R = 92$, $K F = 24$, $B I = 80 \text{ mg\%}$, $Q I = 30$, $R I = 10 \text{ mE}$, $F I = 600 \text{ mE}$, $B D = 65 \text{ mg\%}$, $Q I = 15$, $R D = 15 \text{ mg}$, $F D = 400 \text{ mg}$.

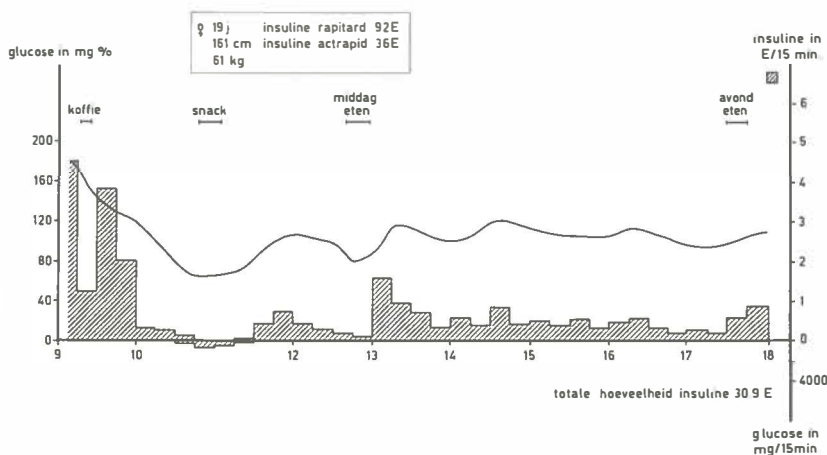


Fig. 20. Bloedsuiker verloop bij een patiente aan de Biostator.

Figuur 20 toont een curve die gemaakt is bij een 19-jarige vrouw, in de 32e week van haar eerste graviditeit. Zij heeft sinds haar 10e jaar diabetes mellitus en haar bloedsuikers waren aanvankelijk goed geregeld met 52 E insuline lente^R. Sinds haar graviditeit gaf de glucose regulering problemen en zij kreeg uiteindelijk 92 E insuline Rapitard^R en 36 E Actra-

pid^R per dag. Om de bloedsuiker spiegel te doen dalen van 175 mg% naar 70 mg% werden 12 E insuline afgegeven. De bloedsuiker spiegel zakte zelfs nog iets door, zodat de Biostator een kleine hoeveelheid glucose gaf. De maaltijden werden goed opgevangen en in totaal werden 31 E insuline geïnfundeerd. Wij namen aan dat patiënte moeilijk te reguleren was door de slechte resorptie van de grote volumina insuline die zij gespoten kreeg. Het bleek mogelijk om haar goed te reguleren met behulp van kleine hoeveelheden insuline, drie maal daags, toegediend: aanvankelijk 'sochtends 28 E insuline semilente^R, 's middags om 17 uur 12 E insuline Actrapid^R en 's avonds 12 E insuline semilente^R.

Het is verder mogelijk om bij patiënten met diabetes mellitus een normoglycaemie te handhaven ondanks een orale glucose belasting. Dit wordt getoond in figuur 21. Hier wordt een orale glucose belasting uitgevoerd bij

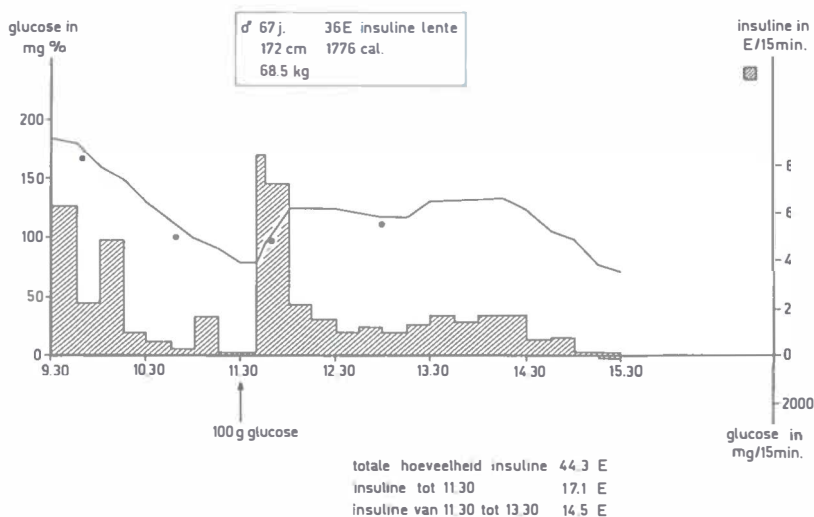


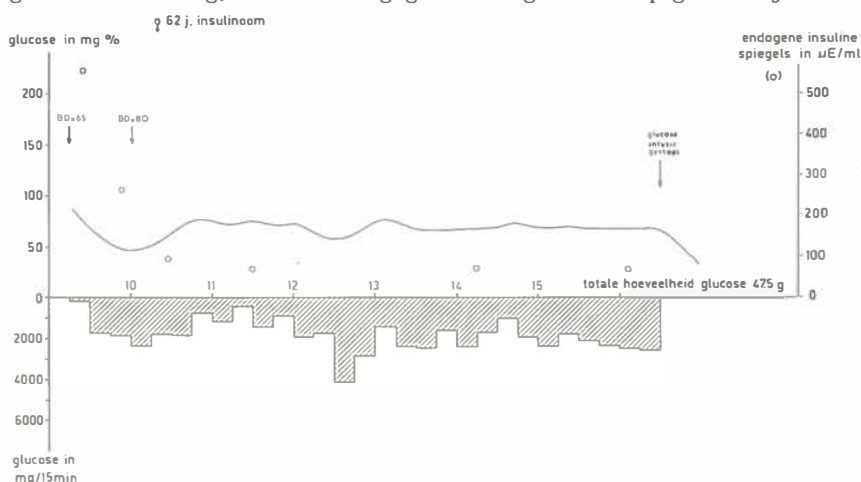
Fig. 21. Orale glucose belasting aan de Biostator bij een patient met diabetes mellitus.

een patient die normaal 36 E insuline lente^R spuit. Op de ochtend van aansluiting werd geen insuline subcutaan toegediend. Nadat de bloedsuiker spiegel van 184 mg% naar 80 mg% werd teruggebracht, werd om half elf aan de patient 100 gram glucose per os gegeven. Acht minuten na het toedienen werd een stijging van de bloedsuikers gezien. Deze stijging werd gevolgd door afgifte van een grote hoeveelheid insuline met daarna een

snelle terugkeer van de insuline afgifte tot lagere waarden. Door een combinatie van dynamische en statische controle van de insuline infusie kwam de bloedsuiker spiegel niet boven 140 mg% uit.

Bij patiënten met een hyperinsulinisme kunnen door een aangepaste glucose toediening recidiverend hypoglycaëmiën worden voorkomen. Wij waren in de gelegenheid om de Biostator te gebruiken bij een patiënte met een insulinoom. Het betreft hier een 62-jarige vrouw, die sinds twee jaar klachten had van wegrakingen. In verband met specifieke afwijkingen op het EEG werd zij zonder succes behandeld met luminal en difantoïne. De aanvallen gingen gepaard met transpireren, duizelingen en een enkele maal met coma. De klachten verdwenen met innemen van glucose. Het laatste jaar was het gewicht gelijk gebleven. Op grond van de dalende bloedsuiker spiegel tijdens een korte periode van vasten, waarbij de insuline spiegels te hoog bleven, werd de waarschijnlijkheidsdiagnose insulinoom gesteld, ondanks het feit dat met angiografie, echografie en CT-scan geen afwijkingen werden gevonden. Er werd besloten tot laparotomie.

Enkele dagen preoperatief werd patiënte aan de Biostator aangesloten. Dit om te onderzoeken in hoeverre het mogelijk is om langere tijd normale bloedsuiker spiegels te handhaven, dankzij een aangepaste glucose infusie. Tevens was het mogelijk om voor de operatie op deze wijze de juiste constanten te selecteren. Het bloedsuiker verloop en de daarbij behorende glucose toediening, worden weergegeven in figuur 22. Op gezette tijden



(zie grafiek) werden insuline spiegels afgenomen. De constanten die wij gebruikten voor de glucose infusie, waren $B D = 65 \text{ mg\%}$, $Q D = 25$, $R D = 50 \text{ mg}$, $F D = 420 \text{ mg}$. Om 8.45 uur werd een ontbijt genuttigd en gedurende de verdere dag bleef zij nuchter. De bloedsuiker waarde was aan het begin van de registratie 91 mg\% maar daalde al vrij snel tot een dieptepunt en bedroeg 50 mg\% . De insuline spiegels waren hierbij hoog, mogelijk als reactie op het ontbijt. Met een $B D$ van 65 mg\% bleek het niet goed mogelijk een normoglycaemie te handhaven, zodat deze constante veranderd werd in 80 mg\% . Gedurende het verdere verblijf aan de Biostator werd een normoglycaemie gehandhaafd met een glucose infusie van ongeveer 150 mg per minuut. De insuline spiegels bleven min of meer constant en schommelden rondom 70 uE/ml . Het stoppen van de glucose infusie om 16.30 uur gaf een lineaire daling van de bloedsuiker spiegel, zodat prompt weer glucose moest worden toegediend. Naar aanleiding van de resultaten preoperatief, werd tijdens de operatie gekozen voor een $B D$ van 90 mg\% . De overige constanten werden gehandhaafd. Na de narcose inleiding werd het glucose infuus verwijderd en werd patiënte aangesloten aan de Biostator (fig. 23). De

♀ 62 j. insulinoom

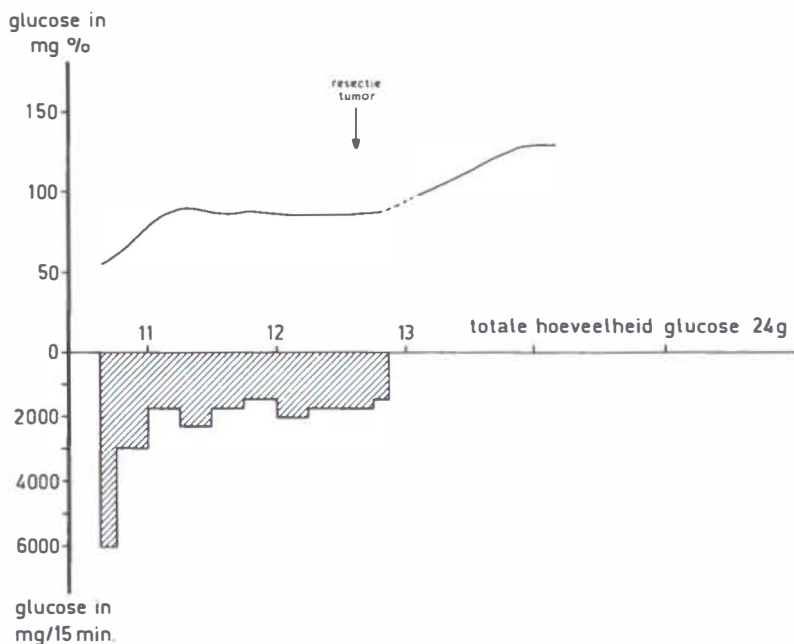


Fig. 23. Patiënte met een insulinoom tijdens operatie.

bloedsuiker spiegel was bij aansluiting 50 mg%, zodat een grote hoeveelheid glucose werd afgegeven om de waarde tot een acceptabele waarde van 80 mg% terug te brengen. Daarna was een hoeveelheid glucose van ± 150 mg per minuut voldoende. Manipuleren van het pancreas en van de tumor had geen invloed op de glucose behoefte. Op het moment dat de tumor gereserceerd werd, trad er een stoornis op in de glucose registratie. Na 20 minuten werd de storing opgeheven. De glucose spiegel was gestegen tot boven 100 mg% en de glucose behoefte verdwenen; dit wijst erop dat de tumor in zijn geheel was verwijderd en dat er sprake was van slechts één enkel adenoom.

VII. SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Door middel van de Biostator is het mogelijk om bij patienten met diabetes mellitus een normoglycaemie te bereiken en te handhaven. Met behulp van dit apparaat kan van minuut tot minuut het bloedsuiker verloop vervolgd worden. Wanneer de computer insuline toedient bij diverse patienten blijkt de insuline behoefte van patient tot patient sterk te verschillen. 0,4 tot 3 E per uur waren nodig om een bloedsuiker van 90 mg% te handhaven. Dit wijst erop dat er grote variaties in de insuline gevoeligheid kunnen zijn. Het was voorts mogelijk om bij patienten met diabetes mellitus een normoglycaemie te handhaven tijdens een orale glucose belasting.

Bij patienten met een insulinoom kunnen tijdens operatief ingrijpen hypoglycaemieën worden voorkomen, terwijl tegelijkertijd informatie verkregen wordt over het al of niet compleet zijn van de chirurgische resectie.

Hoofdstuk VI

INVLOED VAN GLUCOSE TOEDIENING OP DE PERIFERE INSULINE ACTIVITEIT EN HET EFFECT VAN HYPERGLUCAGONEMIE OP HET BLOEDSUIKER GEHALTE BIJ JUVENIELE DIABETES PATIENTEN

I. VOORAFGAANDE KOOLHYDRAAT TOEDIENING EN PERIFERE INSULINE ACTIVITEIT

In hoofdstuk IV werd aangetoond dat 24 uur na een glucose belasting de insuline gevoeligheid is afgenomen. Met behulp van de Biostator werd onderzocht of dit effect ook kan worden aangetoond bij juveniele diabetes patienten.

Daartoe werd het volgende onderzoek verricht bij zes patienten met een juveniel type diabetes mellitus.

De gegevens van deze patienten staan in tabel 19.

TABEL 19 Individuele gegevens van zes patienten met diabetes mellitus van het juveniele type, die een glucose belasting ondergingen aan de Biostator.

Patient	Leeftijd in jaren	Geslacht	Gewicht in kg	Lengte in cm	Duur diabetes in jaren	Therapie
1	19	m	74	195	6	44 E ins lente ^R
2	20	v	63,5	160	7	40 E ins semi-lente ^R + 32 E ins semi-lente ^R
3	19	m	69,5	178	12	52 E ins lente ^R + 24 E ins semi-lente ^R
4	42	m	72,5	175	29	44 E ins lente ^R + 8 E ins semi-lente ^R
5	50	m	71	179	25	36 E ins lente ^R + 28 E ins semi-lente ^R
6	34	m	65,5	166	10	52 E ins lente ^R

De proefopstelling was als volgt: de diabetes patienten werden de dag voor aansluiting aan de Biostator uitsluitend met kortwerkende insuline behandeld. Daarna werd op twee opeenvolgende dagen de insuline gevoeligheid gemeten naar analogie van de methode van Reaven (12,108).

Reaven bepaalt de insuline gevoeligheid bij gezonden door middel van een infusie van een vaste hoeveelheid insuline, glucose, propranolol en noradrenaline. De endogene insuline secretie wordt door de propranolol en de noradrenaline geremd. Na 90 minuten ontstaat er een evenwicht. Op dat moment is de influx van glucose gelijk aan de efflux. Het bereikte glucose plateau is een maat voor de insuline gevoeligheid c.q. activiteit. Juvenile diabetesen hebben geen endogene insuline productie. Het was dus niet nodig om propranolol en noradrenaline toe te dienen. Of er alsnog sprake was van endogene insuline afgifte werd aan de hand van het verloop van de C-peptide spiegels gecontroleerd. De ochtend van aansluiting waren de patienten nuchter. Ze kregen geen insuline subcutaan toegediend. Met de Biostator werd de bloedsuiker spiegel teruggebracht tot een

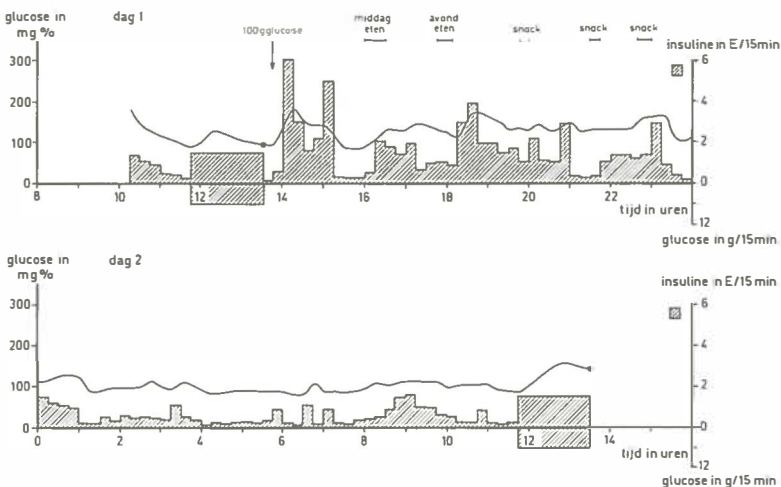


Fig. 24. Bloedsuikerplateau waarden bij een juvenile diabetes patient op twee opeenvolgende dagen na een orale glucose belasting aan de Biostator.

waarde van 90 mg% (figuur 24). Daarna kregen de proefpersonen gedurende 105 minuten, 400 mg glucose per minuut intraveneus toegediend. Proefpersoon nr. 1 kreeg tegelijkertijd als continu infuus 100 mE insuline per minuut, proefpersoon nr. 2 kreeg 70 mE insuline per minuut, de overige 4 proefpersonen kregen 50 mE insuline per minuut toegediend. Na 90

minuten werd een glucose plateau bereikt. De glucose waarde op 105 minuten, bepaald door middel van de ferricyanide methode en aangegeven in de figuur door een dikke stip, werd aangehouden als maat voor de insuline activiteit. Vervolgens ondergingen de patienten een orale glucose belasting met 100 gram glucose, terwijl zij aangesloten bleven aan de Biostator. De bloedsuiker spiegel werd daarna geregeld door de Biostator tot de volgende dag. Op hetzelfde tijdstip als op dag één kreeg iedere patient een identieke hoeveelheid insuline en glucose toegediend. De bereikte glucose spiegel werd beschouwd als maatstaf voor de insuline activiteit. Deze 105 minuten bloedsuiker waarde lag bij allen de tweede dag

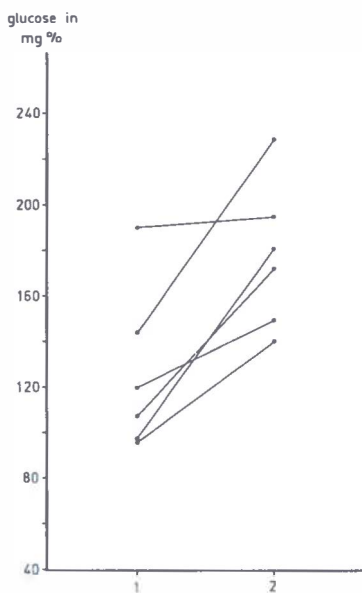
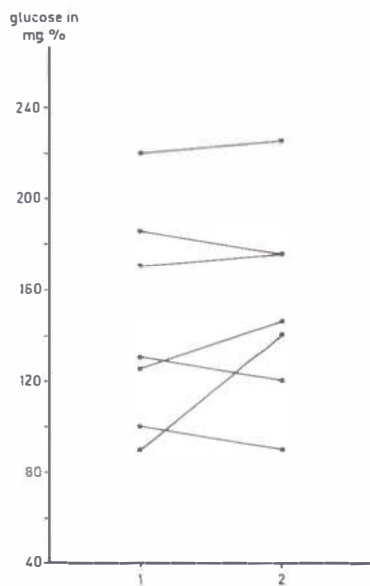


Fig. 25. a) Bloedsuikerplateau waarde tijdens een constant infuus met glucose en insuline bij diabetici op twee opeenvolgende dagen.



b) Bloedsuiker waarden bereikt 105 minuten na een constante infusie van glucose en insuline bij diabetici op twee verschillende dagen met minstens twee weken tussenpauze.

op een hoger niveau (zie figuur 25a en tabel 20). (Er werd geen verschil gevonden in de bloedsuiker waarden bereikt 105 minuten na een constante infusie van glucose en insuline indien er tenminste 2 weken tussen de twee infusie dagen zat, zie figuur 25b en glucagon experiment).

TABEL 20 Bloedsuiker plateau waarden in mg% tijdens een constante infusie met glucose en insuline bij diabetici op twee opeenvolgende dagen.

Patient	dag 1	dag 2
1	96	140
2	142	227
3	142	227
3	188	193
4	107	170
5	97	179
6	118	148

Dit betekent dat er, evenals bij de normale proefpersonen, een afname van de insuline activiteit ontstaat na een orale glucose belasting.

Endogene insuline afgifte, gemeten aan de C-peptide spiegels heeft de resultaten niet beïnvloed. Bij 5 patienten waren de C-peptide spiegels op 45, 75 en 105 minuten, na het begin van de constante insuline en glucose infusie kleiner dan 0.05 nanomol per liter. Bij patient nr. 1 waren deze spiegels de eerste dag 0.25, 0.30 en 0.45 nanomol per liter, terwijl op de tweede dag deze spiegels 0.25, 0.25 en 0.20 nanomol per liter waren. Zo deze C-peptide spiegels al op endogene insuline productie wijzen, vertegenwoordigen ze een geringe totaal bijdrage. Waarschijnlijk duiden ze op meegemeten aan antistoffen gebonden proinsuline of intermediaire producten. Dit kon niet worden geverifieerd bij deze patient, omdat er van hem geen serum meer voorradig was.

Tijdens de orale glucose belasting gaf de Biostator veel insuline af. Hoge insuline spiegels hebben een negatieve invloed op het aantal insuline receptoren (193 t/m 195, hoofdstuk IV). Wij nemen aan, dat de daling van de insuline activiteit de tweede dag berust op een afname van het aantal beschikbare insuline receptoren.

De laatste jaren is gebleken, dat het toedienen van grote hoeveelheden insuline (meer dan 100 E per uur) bij de behandeling van het diabetisch ketoacidotisch coma niet duidelijk meer effect sorteren dan een veel lagere dosis insuline in de orde van 10 tot 20 E per uur. De bevindingen van ons onderzoek zouden hiervoor een verklaring kunnen zijn.

II. DE INVLOED VAN HYPERGLUCAGONAEMIE OP HET BLOEDSUIKER VERLOOP BIJ JUVENIELE DIABETES PATIENTEN

Diabetes mellitus gaat gepaard met verhoogde glucagon spiegels, zeker wanneer deze gerelateerd worden aan de bloedsuiker spiegel. De plaats van glucagon in de physiologie van de koolhydraat stofwisseling werd al in hoofdstuk I besproken. Unger en medewerkers menen, dat diabetes mellitus een bihormonale aandoening is, waarbij naast insuline deficiëntie een overproductie van glucagon bestaat (95). Veel anderen daarentegen beschouwen de hyperglucagonaemie, die bij diabetes mellitus wordt gevonden, als een gevolg van het insuline tekort.

Ook over de betekenis van de bestaande hyperglucagonaemie op de glucose stofwisseling bestaat geen eenstemmigheid. Felig toonde aan, dat glucagon geen bloedsuiker verhogend effect heeft in aanwezigheid van insuline (99). Somatostatine toediening doet bij diabetes patienten, o.a. doordat het de glucagon afgifte remt, de insuline behoefte wel afnemen (97). Wij onderzochten het effect van twee doseringen glucagon bij juve-niele diabetici met behulp van de Biostator.

Het onderzoek werd uitgevoerd bij zeven juveniele diabetici. De indi-viduele gegevens worden weergegeven in tabel 21.

TABEL 21 Individuele gegevens van zeven patienten met diabetes mellitus van het juve-niele type, die een glucagon infusie ondergingen in twee verschillende doseringen (a = gewicht tijdens controle experiment, b = gewicht tijdens glucagon infusie).

Patient	Leeftijd in jaren	Geslacht	Gewicht in kg		Lengte in cm	Duur diabetes in jaren	Therapie
			a	b			
1	51	v	50	49	157	15	52 E ins lente ^R
2	25	m	59	59	179	20	64 E ins lente ^R
3	25	m	68	68	170	9	80 E ins lente ^R
4	19	m	53,5	54	172	6	68 E ins lente ^R
5	28	m	72	72	174	12	68 E ins lente ^R
6	48	m	83	84	183	29	40 E ins lente ^R
7	27	m	84	82	190	6	64 E ins lente ^R

De endogene β -cel functie werd bij allen, enkele weken van te voren getest door toediening van 1 mg glucagon intraveneus. C-peptide spiegels wer-den afgenomen 5 en 10 minuten na de injectie. Bij zes patienten bleef de

C-peptide spiegel kleiner dan 0,05 nanomol/l. Bij patient nr. 4 was de C-peptidespiegel op 0 en 5 minuten 0,05 en op 10 minuten 0,06 nanomol/l. De proefopzet wordt weergegeven in figuur 26.

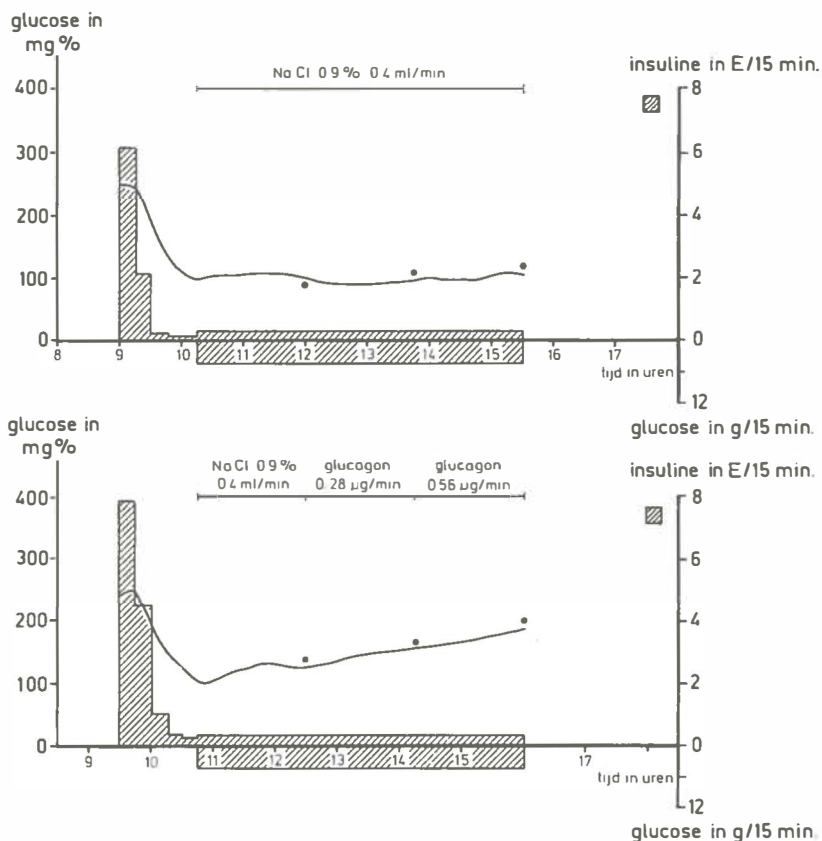


Fig. 26. Het verloop van de glucose spiegel bij een juveniele diabetes patient tijdens infusie met Na Cl 0.9% zonder en met glucagon in twee doseringen.

De dag voor aansluiting aan de Biostator werd de bloedsuiker spiegel uitsluitend met kortwerkende insuline geregeld. De dag daarop bleef de proefpersoon nuchter en werd geen insuline subcutaan toegediend. De glucose spiegel werd met behulp van de Biostator teruggebracht tot 100 mg% en nadat de Biostator een waarde van 100 mg% aangaf, werd gedurende 315 minuten een gefixeerde hoeveelheid insuline, glucose en

physiologisch zout geïnfundeerd: namelijk 15 mE insuline Actrapid^R, 250 mg glucose en 0,4 ml NaCl 0,9% per minuut. Twee weken later werd de proef herhaald. Een identieke hoeveelheid insuline en glucose als tevoren werd toegediend. De eerste 105 minuten werd 0,4 ml NaCl 0,9% gegeven, de volgende 105 minuten kreeg de patient 0,28 μ g glucagon en de laatste 105 minuten 0,56 μ g glucagon per minuut opgelost in een zelfde hoeveelheid physiologisch zout als werd toegediend tijdens het controle experiment. De uitgangs bloedsuikerwaarde was wederom 100 mg%.

Vier patienten ondergingen eerst de infusie met physiologisch zout en twee weken later de glucagon infusie. Bij de overige drie patienten was de volgorde andersom. 105, 210 en 315 minuten na het begin van de constante insuline-glucose infusie werden bloedsuiker spiegels bepaald. De resultaten worden weergegeven in tabel 22 en figuur 27.

TABEL 22 Bloedsuiker waarden in mg% bij zeven patienten met diabetes mellitus van het juveniele type tijdens een gefixeerde insuline en glucose infusie, zonder en tijdens glucagon toediening in twee doseringen, van 105 minuten tot 210 minuten werd 0,28 μ g glucose per minuut toegediend, van 210 minuten tot 315 minuten werd 0,56 μ g glucagon per minuut toegediend.

Patient	Controle experiment			Experiment met glucagon		
	Tijdstip			Tijdstip		
	105'	210'	315'	105'	210'	315'
1	104	115	122	89	134	179
2	124	182	210	150	184	319
3	132	106	83	120	86	112
4	188	206	250	177	230	272
5	220	244	278	224	272	304
6	174	232	278	178	254	288
7	92	108	114	142	167	200
Gemiddelde waarde	148	170	191	154	190	239

De bloedsuiker waarde, die bereikt werd 105 minuten na een constante infusie van glucose en insuline, bleek tijdens de twee experimenten niet te verschillen (fig. 25b).

Bij zes van de zeven proefpersonen was de bloedsuiker spiegel hoger na toediening van 0,28 μ g glucagon per minuut. In de dosering van 0,56 μ g

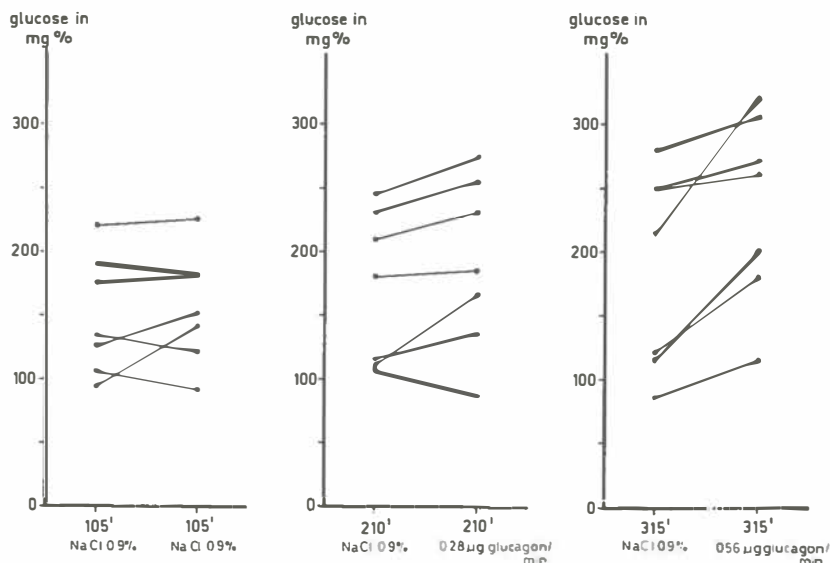


Fig. 27. Bloedsuiker waarden bij 7 patienten met diabetes mellitus van het juveniele type tijdens een gefixeerde insuline en glucose infusie zonder en tijdens glucagon toediening in twee doseringen.

per minuut gaf glucagon bij alle zeven personen een hogere glucose spiegel. Het verloop van de C-peptide spiegels wordt weergegeven in tabel 23.

TABEL 23 C-peptide waarden in nanomol/l tijdens een gefixeerde insuline en glucose infusie zonder en tijdens glucagon toediening in twee doseringen, van 105 minuten tot 210 minuten werd 0,28 µg glucagon toegediend, van 210 minuten tot 315 minuten werd 0,56 µg glucagon toegediend.

Patient	Controle experiment			Experiment met glucagon		
	Tijdstip	Tijdstip	Tijdstip	Tijdstip	Tijdstip	Tijdstip
	105'	210'	315'	105'	210'	315'
1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
2	0,07	0,07	0,10	< 0,05	< 0,05	< 0,05
3	< 0,05	0,08	0,05	0,07	0,06	0,05
4	-	-	-	< 0,05	< 0,05	< 0,05
5	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
6	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
7	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Uit ons onderzoek blijkt dat glucagon, ook in aanwezigheid van insuline bij diabetes mellitus met hyperglycaemie een metabole betekenis heeft. Bij zes van de zeven patiënten werd immers een hogere bloedsuiker spiegel gevonden zonder invloed van een infusie van 0,28 μg glucagon per minuut. Bij een infusie van een dergelijke hoeveelheid glucagon worden glucagon spiegels gevonden, die ook bij matig gereguleerde diabetes patiënten aanwezig zijn (233). Het effect van glucagon blijkt gedurende de hele periode van het onderzoek te blijven bestaan. Ook Raskin en Unger komen tot dergelijke resultaten, zij vinden een bloedsuiker stijging onder invloed van een vergelijkbare hoeveelheid glucagon wanneer tevoren door middel van een insuline infusie een bloedsuiker spiegel van ongeveer 200 mg% bij diabetes patiënten wordt gehandhaafd (234). Gerich (235) en Bloom (101) toonden bovendien aan, dat in tegenstelling tot wat door sommigen gesuggereerd is, het effect van glucagon langdurig is.

Het verloop van de C-peptide spiegels toont slechts bij twee patiënten een geringe stijging. Bij een van deze twee patiënten geldt dit slechts voor het controle experiment. Dit zou erop kunnen wijzen, dat er nog sprake is van enige endogene insuline reserve. De vrije C-peptide spiegel was echter bij deze patiënten kleiner dan 0,05 nanomol/ml, zodat de in de eerste paragraaf genoemde redenen betreffende antistof proinsuline complexen, van toepassing zijn.

III. SAMENVATTING

Met behulp van de Biostator kan aangetoond worden, dat, evenals bij normale proefpersonen, bij juveniele diabetes patiënten na een orale glucose tolerantie test de insuline activiteit afneemt.

Naar alle waarschijnlijkheid hangt dit effect samen met de hoge insuline spiegels die tijdens de OGTT bereikt werden, bij de gezonden door endogene insuline afgifte, bij de diabetes patiënten door insuline afgifte vanuit de Biostator. Dit leidt in alle waarschijnlijkheid tot een vermindering van de beschikbare insuline receptoren.

Licht verhoogde glucagon spiegels blijken van invloed op het bloedsuiker verloop bij niet optimaal ingestelde juveniele diabetici in overigens gestandaardiseerde omstandigheden. Dit konden wij aantonen aan de hand van de infusie van kleine hoeveelheden glucagon, waarbij spiegels bereikt worden, die onder physiologische omstandigheden kunnen voorkomen.

ADDENDUM: BEPALINGSMETHODEN

De volgende biochemische bepalingen methoden werden gebruikt:

- De bloedsuiker meting gebeurde in duplo, volgens de ferricyanide methode op een autoanalyzer (236).
- Insuline werd evenals C-peptide radio-immunologisch bepaald volgens het bekende principe (2).
- De F.A. spiegel werd bepaald volgens een modificatie van de Dole techniek (237).
- Voor de bepaling van de triglyceriden werd een gewijzigde vorm van de methode Laurell gebruikt (238,239).
- Het vetspectrum werd bepaald met behulp van elektroforese op cellulose-acetaat (126).

SAMENVATTING

Volgens de gegevens uit de literatuur die in hoofdstuk I worden besproken, is glucose de belangrijkste prikkel voor de insuline afgifte. Na orale toediening van glucose worden hogere insuline spiegels gevonden dan na het toedienen van glucose intraveneus. Het gastric inhibitory polypeptide is van de darmhormonen, het hormoon dat de belangrijkste rol lijkt te spelen bij deze versterkte insuline afgifte. Insuline en C-peptide worden door de β -cel in equimolaire hoeveelheden gesecerneerd. Het glucagon, product van de α -cel, heeft een tegengestelde werking aan die van insuline en bevordert de gluconeogenese. Bij diabetes patienten worden, zeker gerelateerd aan de bloedsuikerspiegel, verhoogde glucagon spiegels gevonden. Een abnormale α -cel functie wordt door sommige auteurs verantwoordelijk gesteld voor het ontstaan van diabetes mellitus.

In hoofdstuk 2 worden de Corrected Insulin Response (C.I.R.) en de perifere insuline activiteit (A) besproken. C.I.R. is een parameter van de β -cel response, die onafhankelijk is van de bloedsuikerpiegel. De C.I.R. is afgeleid uit de relatie tussen de insuline en glucose spiegels tijdens een

orale glucose belasting. De formule van de C.I.R. luidt:
$$\text{C.I.R.} = \frac{I(100)}{G(G-70)}$$

Het is tevens mogelijk aan de hand van de glucosepiegel en de insulinepiegel op het moment dat de glucose piek bereikt wordt tijdens een orale glucose belasting om de perifere insuline gevoeligheid c.q. activiteit te

berekenen. Deze wordt gedefinieerd als
$$A = \frac{10^4}{I_p \cdot G_p}$$

De C.I.R. blijkt een reproduceerbare parameter te zijn van de β -cel response en wordt niet beïnvloed door de hoeveelheid toegediende glucose. Bij de normalen is er een negatieve correlatie tussen de C.I.R. en de A.

Enkele klinische toepassingen van de C.I.R. en A worden in hoofdstuk 3 gedemonstreerd. A neemt af tijdens orale anticonceptie. Vermageren geeft bij de patienten met hypertriglyceridaemie een toename van de gevoeligheid, terwijl het serum triglyceride gehalte daalt. Bij hyperthyreoïdie patienten neemt de insuline activiteit toe in de euthyroïde fase, terwijl het gewicht is gestegen. Na inspanning bleek in onze proefopzet, dat de C.I.R. en de A niet veranderden.

Hoofdstuk 4 handelt over het effect dat alcohol op de glucose tolerantie heeft. Wij konden geen invloed van alcohol op de perifere insuline acti-

viteit aantonen. Wel neemt de insuline activiteit af na een orale glucose belasting die 24 uur van te voren gedaan is. Waarschijnlijk berust dit fenomeen op een afname van het aantal beschikbare insuline receptoren onder invloed van de hoge insuline spiegels die bereikt worden tijdens een orale glucose belasting.

In hoofdstuk 5 worden in het kort de pancreas transplantatie en de zogenaamde “open loop” insuline infusie systemen besproken. De “closed loop” systemen komen uitgebreider aan de orde. Deze insuline infusie systemen handhaven een normoglycaemie met behulp van de feedback controle van een glucose monitor. Eigen ervaringen met een dergelijk systeem, de Biostator, worden beschreven. Er blijkt een grote interindividuele variatie te bestaan in de insuline gevoeligheid. Onder verschillende omstandigheden kan de Biostator een normoglycaemie handhaven bij diabetes patienten, terwijl het ook van nut is tijdens operatie bij patienten met een insulinoom.

In hoofdstuk 6 konden wij aantonen dat ook bij juveniele diabetes patienten een orale glucose belasting de insuline activiteit doet afnemen. Dit hangt naar alle waarschijnlijkheid samen met de grote hoeveelheden insuline die door de Biostator tijdens de O.G.T.T. werden afgegeven.

Tot slot werd bij een aantal patienten met een juveniel type diabetes het bloedsuiker verloop bepaald tijdens een continue infusie van insuline en glucose, terwijl tegelijkertijd glucagon werd toegediend. Het blijkt dat glucagon infusie ook in een lage dosering van 0,28 $\mu\text{g}/\text{min}$ leidt tot een stijging van de glucose spiegel.

SUMMARY

In the loss of glucose tolerance in diabetes mellitus both a diminished secretion of insulin and an increased resistance to the peripheral effect of insulin may play a role. The classical examples are juvenile onset diabetes with a nearly absolute lack of insulin and maturity onset diabetes, where insulin resistance predominates.

In order to study the contribution of both parameters separately, we derived from the results of oral glucose tolerance tests in normals two parameters, which we called C.I.R. and A (Sluiter W.J. e.a., Diabetes 25: 241, 1976). C.I.R. means corrected insulin response. It is a well reproducible parameter of the insulin secretory capacity of the betacell independent of the blood glucose level reached during the phase of rising glucose levels of an oral G.T.T. C.I.R. can be calculated from the formula
$$CIR = \frac{I(100)}{G(G-70)}$$

(I = insulin in μ U/ml; G = glucose in mg/dl).

A means insulin activity, it is the reciprocal value of the insulin resistance and can be derived from the insulin level and glucose level reached at the highest glucose value during an oral G.T.T.

$$A = \frac{10^4}{I_p G_p}$$

(I_p = insulin level in μ U/ml at the glucose peak G_p in mg/dl of the G.T.T.).

In chapter I a survey of the literature of the secretion of insulin, C-peptide and glucagon is given. In chapter II CIR and A are discussed. In normal persons the calculated values of CIR and A show large variations. The mean value of CIR in 49 normal persons was 0,84 with a S.D. of 0,46. The extreme values were 0,19 and 2,75. The average value of A was 1,96 with a S.D. of 1,53. The lowest value was 0,15, while the highest value was 8,94 (table 1). The value of CIR, however, proved to be highly reproducible in individual persons, when tested again with a GTT after an interval of at least two days (table 3). The same holds true for A, derived from two glucose peaks within one glucose tolerance curve (table 4). CIR proved to be independent of the oral load of glucose (50 or 100 grams, table 5). In normal persons there is a negative correlation between CIR and A. This means that a high insulin output coincides with a low insulin activity, while a low insulin output is compensated by a high peripheral activity. In diabetes mellitus

CIR values are lower (mean value of 0,30) though there is some overlap with normal persons (table 1 and 2).

Chapter III describes some clinical studies on the effect of oral contraceptives, hypertriglyceridaemia, abnormal thyroid function and physical stress on CIR and A.

The use of the oral contraceptive Lyndiol^R resulted in a decrease of the peripheral insulin activity (A). The same holds true for cortisone acetate. Neither of these drugs has a separate effect on CIR; however, when combined in a cortisone glucose tolerance test CIR is depressed.

Weight loss in patients with hypertriglyceridaemia results in an increase of A coinciding with a fall of the triglyceride levels. In patients with hyperthyroidism however insulin activity increases when euthyroidism reached despite an increase of body weight. CIR did not seem to be influenced by thyroid function. Finally we could not demonstrate an effect of physical exercise on CIR and A.

In Chapter IV the effect of the use of alcohol, repeated glucose tolerance tests and carbohydrate restriction on CIR and A is described.

Repetition of a GTT after 24 hours resulted in decrease of the insulin activity during the second tolerance test. The CIR remained unchanged (table 16). This effect can be explained by the supposition that the level of the insulin reached during the first GTT depresses the availability of insulin receptors for at least 24 hours. Taking this effect of repeated glucose tolerance tests into account, we could not demonstrate an effect of alcohol intake on A. Restriction of carbohydrate intake to less than 115 grams per day for seven days did not have an effect on CIR and A compared to the values found after a high carbohydrate regimen. In our opinion however preparation with a diet with a fixed amount of carbohydrates for some days before a glucose tolerance test remains advisable. Repetition of a glucose tolerance test should be postponed, as glucose tolerance is unfavourably influenced by a previous test for at least 24 hours.

Chapter V describes the Biostator, or artificial pancreas with its three main components the glucose analyzer, the computer, the algorithms and the insulin-glucose infusion systems. Some examples of its clinical application in patients with diabetes mellitus and in one patient with an insulinoma are mentioned.

In patients with a juvenile type of diabetes mellitus the effect of an oral glucose load with correspondingly elevated insulin levels on the peripheral

insulin activity can be studied with the aid of the Biostator (chapter VI). This experiment was done in six patients. After being switched over to treatment with short acting insulin for one day, they were connected with the Biostator. While the patient remained in the fasting state the blood sugar level was brought down to 90 mg/dl. Then a fixed amount of glucose and of insulin were infused for 105 minutes. After about 90 minutes the glucose level remained unchanged. The value of the glucose concentration reached after 105 minutes was used as an index of insulin activity.

Thereupon the patients underwent an oral glucose tolerance test, while adequate insulin supply was provided for by the Biostator. The rest of the day the patient used his normal meals, normoglycaemia being maintained by the Biostator. After 24 hours again starting from a blood glucose level of 90 ml/dl the same constant infusion of insulin and glucose was given as on the previous day. The glucose level reached after 105 minutes again was used as a measure of insulin activity (fig. 24). Blood glucose levels reached were higher on the second day in all six patients studied (table 20). This means that appropriate insulin levels reached after glucose load are followed by lower insulin activity in patients with a juvenile type of diabetes as in normals. This result cannot be due to endogenous insulin secretion. The decrease of insulin activity caused by previous high insulin levels probably also explains the observation that low dose insulin treatment of a diabetic coma does not necessarily result in a slower fall of glucose levels than a high dose regimen.

Finally the effect of addition of glucagon to a fixed infusion of glucose and insulin was studied in patients with a juvenile type of diabetes. Lack of insulin reserve was demonstrated by the estimation of C-peptide levels after intravenous injection of glucagon. Glucagon was infused in two different dosages: 0,28 microgram per minute for the first 105 minutes and 0,56 microgram per minute for the next 105 minutes. Blood glucose levels after the lower dosage of glucagon were higher in six of the seven patients in comparison to the control experiment, while the higher dosage of glucagon caused a glucose rise in all patients studied. This demonstrates that even small increments of glucagon levels may influence blood glucose concentration in patients with a juvenile type of diabetes.

RÉSUMÉ

Le glucose est le stimulant principal de la cellule β pancréatique. L'administration de glucose par voie orale provoque une insulino-sécrétion qui est supérieure à celle provoquée par l'administration de glucose par voie intraveineuse. L'hormone qui paraît être responsable de cette réponse renforcée de la cellule β est le "Gastric Inhibitory Polypeptide". L'insuline et le peptide-C sont sécrétés en quantités égales par la cellule β . Le glucagon produit par la cellule α , a un effet opposé à l'insuline et est hyperglycémiant et cétogène. Il existe chez les patients diabétiques une hyperglucagonémie, surtout si l'on considère le taux de glucose plasmatique correspondant et d'après certains auteurs il y a une anomalie fonctionnelle primaire de la cellule α chez les diabétiques.

Dans le deuxième chapitre le "CIR" et le "A" sont traités. Le CIR (Corrected Insulin Response) est déduit de la relation entre la concentration plasmatique de l'insuline et la concentration plasmatique du glucose après l'administration de glucose par voie orale. Le CIR est une expression mathématique de la fonction de la cellule β et n'est pas influencé par le taux glycémique. La formule mathématique du CIR est

$$\text{CIR} = \frac{100 I}{G(G-70)} \quad (G \text{ s'exprime en mg/100 ml, } I \text{ en } \mu\text{U/ml})$$

Il est en outre possible de calculer en même temps la sensibilité pour l'insuline A. A est par définition $A = \frac{10^4}{I_p G_p}$ (G est le taux glycémique le plus élevé durant un test de tolérance au glucose et s'exprime en mg/100 ml, I_p est le taux de l'insuline plasmatique correspondant et s'exprime en $\mu\text{U/ml}$). Le CIR n'est pas influencé par la quantité de glucose administrée. Il existe chez les diabétiques une corrélation négative entre le CIR et le A.

Le troisième chapitre donne quelques applications du CIR et du A. Le A diminue sous contraceptif oral (il y a donc une augmentation de l'insulino-résistance). L'amaigrissement produit chez des patients avec une hyperlipéidémie du type IV une augmentation du A tandis que le taux triglycéridémique diminue. Les hyperthyroïdiens présentent après traitement, une amélioration du A malgré une prise de poids. Le CIR et le A ne changent pas après de l'exercice musculaire.

Dans le quatrième chapitre l'effet d'alcool sur la tolérance au glucose est traité. Il n'était pas possible de montrer un effet d'alcool sur le A, mais

nous étions capables de démontrer que le A diminue 24 heures après un test de tolérance au glucose effectué chez des non-diabétiques. Ceci est probablement dû à une réduction des récepteurs pour l'insuline sous l'influence du taux d'insuline élevé atteint durant le test de tolérance.

Le cinquième chapitre contient une description du Biostator ou cellule β artificielle. Cet appareil consiste d'un analyseur de glucose, d'un ordinateur miniaturisé et d'un système de pompes, permettant grâce au contrôle de l'ordinateur, d'administrer de l'insuline ou du glucose. Le Biostator permet de maintenir, chez des patients diabétiques, un niveau glycémique normalisé, même au moment des repas ou durant l'administration de glucose par voie orale. Il existe une grande variation de l'insulino-résistance chez les différents individus. L'appareil permet en outre d'éviter des épisodes hypoglycémiques chez des sujets porteurs d'insulinomes pendant des interventions chirurgicales.

Nous démontrons dans le dernier chapitre, que l'administration de glucose par voie orale à des diabétiques connectés au Biostator, résulte 24 heures plus tard, dans une augmentation de l'insulino-résistance. Finalement l'infusion d'une petite quantité de glucagon (0,28 μ g par minute), produit un accroissement du niveau glycémique durant l'administration continue par voie intraveineuse de glucose et d'insuline chez des diabétiques.

LITERATUUR

- 1 Himsworth, H.P.
Diabetes Mellitus.
Lancet I: 127, 1936.
- 2 Yalow, R., Berson, S.
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest. 39: 1157, 1960.
- 3 Berson, S., Yalow, R.
Plasma insulin in health and disease.
Am. J. Med. 31: 882, 1961.
- 4 Himsworth, H.P.
The syndrome of diabetes mellitus and its causes.
Lancet I: 465, 1949.
- 5 Bearn, A.G., Billings, B.H., Sherlock, S.
Hepatic glucose output and hepatic insulin sensitivity in diabetes mellitus.
Lancet II: 698, 1951.
- 6 Heller, N., Kalant, N., Hoffman, M.M.
The relationship between insulin responsiveness and blood glucose half-life in normal and diabetic subjects.
J. Lab. Clin. Med. 52: 394, 1958.
- 7 Kalant, N., Csorba, T.R., Heller, N.
Effect of insulin on glucose production and utilization in diabetes mellitus.
Metabolism 12: 1100, 1963.
- 8 Zierler, K., Rabinowitz, D.
Roles of insulin and growth hormone based on studies of metabolism in man.
Medicine (Baltimore) 42: 385, 1963.
- 9 Stocks, A.E., Martin, F.I.R.
Insulin sensitivity and vascular disease in maturity onset diabetes.
Br. Med. J. 4: 397, 1969.
- 10 Alford, F.P., Martin, F.I.R., Pearson, M.J.
The significance and interpretation of mildly abnormal glucose tolerance.
Diabetologia 7: 173, 1971.
- 11 Ginsberg, H., Olefsky, J.M., Reaven, G.M.
Further evidence that insulin resistance exists in patients with chemical diabetes.
Diabetes 23: 674, 1974.
- 12 Ginsberg, H., Kimmerling, G., Olefsky, J.M. e.a.
Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia.
J. Clin. Invest. 55: 454, 1975.
- 13 Reaven, G.M., Bernstein, R., Davis, B. e.a.
Non ketotic diabetes mellitus. Insulin deficiency or insulin resistance.
Am. J. Med. 60: 80, 1976.

- 14 Reaven, G.M., Olefsky, J.M.
Relationship between heterogeneity of insulin responses and insulin resistance in normal subjects and patients with chemical diabetes.
Diabetologia 13: 201, 1977.
- 15 Sluiter, W.J., Erkelens, D.W., Reitsma, W.D., Doorenbos, H.
Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach. I. Assay of the beta-cell response after oral glucose loading.
Diabetes 25: 241, 1976.
- 16 Rubenstein, A.H., Melani, F., Steiner, D.F.
Proinsulin and C-peptide in human serum. Methods in investigative and diagnostic endocrinology.
Vol. 2B. "Peptide Hormones", Eds. Amsterdam, North-Holland Publishing Co., 870, 1973.
- 17 Sando, H., Borg, J., Steiner, D.F.
Studies on the secretion of newly synthesised proinsulin and insulin from isolated rat islets of Langerhans.
J. Clin. Invest. 51: 1476, 1972.
- 18 Turner, R.C., Grayburn, J.A.
Measurement of the insulin delivery rate in man.
J. Clin. Endocr. 33: 279, 1971.
- 19 Genuth, S.M.
Metabolic clearance of insulin.
Diabetes 21: 1003, 1972.
- 20 Sherwin, R.S., Karner, K.J., Tobin, J.D. e.a.
A model of kinetics of insulin in man.
J. Clin. Invest. 53: 1481, 1974.
- 21 Field, J.B.
Extraction of insulin by liver.
Ann. Rev. Med. 24: 309, 1973.
- 22 Kühl, C., Faber, O.K., Hommes, P. e.a.
C-peptide metabolism and the liver.
Diabetes 27, Suppl. 1: 197, 1978.
- 23 Merimee, T.J., Tysen, J.E.
Stabilization of plasma glucose during fasting.
N. Engl. J. Med. 291: 1275, 1974.
- 24 Bagdade, J.D., Bierman, E.L., Porte, D.
Counter regulation of basal insulin secretion during alcohol hypoglycemia in diabetic and normal subjects.
Diabetes 21: 65, 1972.
- 25 McCarthy, S.T., Harris, E., Turner, R.C.
Glucose control of basal insulin secretion in diabetes.
Diabetologia 13: 93, 1977.
- 26 Turner, R.C., Oakley, N.W., Naborro, J.D.N.
Changes in plasma insulin during ethanol induced hypoglycemia.
Metabolism 22: 111, 1973.

- 27 Turner, R.C., Johnson, P.C.
Suppression of insulin release by fish insulin induced hypoglycemia with reference to the diagnosis of insulinomas.
Lancet I: 1483, 1973.
- 28 Mayhew, D.A., Wright, P.H., Ashmore, J.
Regulation of insulin secretion.
Pharm. Rev. 21: 183, 1969.
- 29 Porte, D., Jr., Bagdade, J.D.
Human insulin secretion: as an integrated approach.
Am. Rev. Med. 21: 219, 1970.
- 30 Schatz, H., Maier, V., Hinz, M. e.a.
Stimulation of H^3 leucine incorporation in the proinsulin and insulin fraction of isolated pancreatic mouse islets in the presence of glucagon, theophylline en cyclic AMP.
Diabetes 22: 433, 1973.
- 31 Maldonato, A.
The role of cyclic AMP levels in glucose stimulated proinsulin synthesis in rat islets of Langerhans.
Diabetologia 11: 361, 1975.
- 32 Lin, B.J., Nagy, B.R., Haist, R.E.
Effect of various concentrations of glucose on insulin biosynthesis.
Endocr. 91: 309, 1972.
- 33 Turner, R.C., Holman, R.R.:
Beta-cell function during insulin or chlorpropamide treatment of maturity onset diabetes mellitus.
Diabetes 27, Suppl. 1: 241, 1978.
- 34 Bagdade, J.D., Bierman, E.L., Porte, D., Jr.
The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non-diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 46: 1549, 1967.
- 35 Rabinowitz, D.
Some endocrine and metabolic aspects of obesity.
Ann. Rev. Med. 21: 241, 1970.
- 36 Olefsky, J. M., Farquhar, J.W., Reaven, G.M.
Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects.
Diabetes 22: 507, 1973.
- 37 Cerasi, E., Efendic, S., Luft, R.
Dose response relation between plasma insulin and blood glucose levels during oral glucose loads in prediabetic and diabetic subjects.
Lancet I: 794, 1973.
- 38 Rehfeld, J.F., Stadel, F.
The glucose induced gastrointestinal stimulation of insulin secretion in man. Relation to age and gastrin release.
Europ. J. Clin. Invest. 5: 273, 1975.

- 39 Yalow, R.S., Berson, S.A.
Plasma insulin concentration in non-diabetic and early diabetic subjects.
Diabetes 9: 254, 1960.
- 40 Perley, M.J., Kipnis, D.M.
Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 46: 1954, 1967.
- 41 McIntyre, N., Holdsworth, C.D., Turner, D.S.
New interpretation of oral glucose tolerance.
Lancet II: 20, 1964.
- 42 McIntyre, N., Holdsworth, C.D., Turner, D.S.
Intestinal factors in the control of insulin secretion.
J. Clin. Endocr. 25: 1317, 1965.
- 43 Dupré, J.
An intestinal hormone affecting glucose disposal in men.
Lancet II: 672, 1964.
- 44 Dupré, J., Curtis, J.D., Unger, R.H. e.a.
Effects of secretin, pancreozym and gastrin on the response of the endocrine pancreas to administration of glucose or arginine in man.
J. Clin. Invest. 49: 2276, 1970.
- 45 Pfeiffer, E.F., Telib, M., Amman, J. e.a.
Direkte Stimulierung der Insulinsekretion in vitro durch Sekretin.
Dtsch. Med. Wschr. 90: 1663, 1965.
- 46 Lerner, R.L., Porte, D.J.
Uniphasic insulin responses to secretin stimulation in man.
J. Clin. Invest. 49: 2276, 1970.
- 47 Bloom, S.R.
Hormones of the gastrointestinal tract.
Br. Med. Bull. 30: 62, 1974.
- 48 Buchanan, K.D., Teale, J.D., Harper, G.
Antibodies to secretin using unconjugated natural and synthetic secretins.
Horm. Met. Res. 3: 180, 1971.
- 49 Creutzfeld, W., Feurle, G., Ketterer, H.
Effect of gastrointestinal hormones on insulin and glucagon secretion.
N. Engl. J. Med. 282: 1139, 1972.
- 50 Dupré, J., Ross, S.A., Watson, D. e.a.
Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 826, 1973.
- 51 Cataland, S., Crockett, S.E., Brown, J.C. e.a.
Gastric inhibitory polypeptide stimulation by oral glucose in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 223, 1974.
- 52 Ross, S.A., Brown, J.C., Dupré, J.
Effects of gastric inhibitory polypeptide on the endocrine pancreas.
Diabetologia 10: 384, 1974.

- 53 Pederson, R.A., Schubert, H.E., Brown, J.C.
Gastric inhibitory polypeptide in the endocrine pancreas.
Diabetes 24: 1050, 1975.
- 54 Thomas, F.B., Mazzaferri, E.L., Crockett, S.E. e.a.
Stimulation of secretion of gastric inhibitory polypeptide and insulin by intraduodenal amino acid perfusion.
Gastroenterology 70: 523, 1976.
- 55 Ross, S.A., Brown, J.C., Dupré, J.
Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide following oral glucose in diabetes mellitus.
Diabetes 26: 525, 1977.
- 56 Andersen, D.K., Brown, J.C., Tobin, J.D. e.a.
Gastric inhibitory polypeptide release after oral glucose and its quantification of its normal role in insulin secretion.
Clin. Res. 24: 455, 1976.
- 57 Service, F.J., Nelson, R.L., Rubenstein, A.H. e.a.
Direct effect of insulin and secretion of insulin, glucagon, gastric inhibitory polypeptide and gastrin during maintenance of normoglycemia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 488, 1978.
- 58 Cerasi, E., Luft, R.
The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and diabetes mellitus.
Acta Endocrinol. 55: 278, 1967.
- 59 Porte, D. Jr., Pupo, A.A.
Insulin responses to glucose: Evidence for a two pool system in man.
J. Clin. Invest. 48: 2309, 1969.
- 60 Lerner, R.L., Porte, D. Jr.
Acute and steady state insulin responses to glucose in non obese diabetic subjects.
J. Clin. Invests. 51: 1624, 1972.
- 61 Grodsky, G.M.
A threshold distribution hypothesis for pocket storage of insulin and its mathematical modelling.
J. Clin. Invest. 51: 2047, 1972.
- 62 Cerasi, E., Fick, G., Rudemo, M.
A mathematical model for the glucose induced insulin release in man.
Eur. J. Clin. Invest. 4: 267, 1974.
- 63 Guyton, J.R., Foster, O.R., Soeldner, J.S. e.a.
A model of glucose-insulin homeostasis.
Diabetes 27: 1027, 1978.
- 64 Chacra, A.R., Fujita, Y., Herren, A.L. e.a.
Uniphasic insulin secretory response in the pancreatic vein of dogs after an enteric load.
Diabetes 27: 21, 1978.
- 65 Fujita, Y., Chacra, A.R., Herren, A.L. e.a.
Influence of antecedent carbohydrate intake on the biphasic insulin response to intravenous glucose.
Diabetes 24: 1072, 1975.

- 66 Cerasi, E., Luft, R., Efendic, S.
Decreased sensitivity of the pancreatic beta-cell to glucose in prediabetic and diabetic subjects.
Diabetes 21: 224, 1972.
- 67 Hedig, L.G., Larsen, U.D., Marhusen, J. e.a.
Radioimmuno assays for human, pork and ox C-peptides and related substances.
Horm. Met. Res. 5 (Suppl.): 40, 1974.
- 68 Horwitz, D.L., Starr, J.I., Mako, M.E. e.a.
Proinsulin, insulin and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood.
J. Clin. Invest. 55: 1278, 1975.
- 69 Steiner, D.F.
On the role of the pro-insulin C-peptide.
Diabetes 27 (Suppl.): 145, 1978.
- 70 Stoll, R.W., Touber, J.L., Menahan, L.A. e.a.
Clearance of porcine insulin, proinsulin and connecting peptide by the isolated rat liver.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133: 894, 1970.
- 71 Katz, A.I., Rubenstein, A.H.
Metabolism of proinsulin, insulin and C-peptide in the rat.
J. Clin. Invest. 52: 1113, 1973.
- 72 Regeun, L., Binder, C.
The correlation between plasma C-peptide and kidney function.
Diabetologia 12: 416, 1976.
- 73 Faber, O.K., Binder, C.
C-peptide response to glucagon. A test for the residual beta-cell function in diabetes mellitus.
Diabetes 26: 605, 1977.
- 74 Fink, G., Cresto, J.C., Gutman, R.A. e.a.
Plasma proinsulin-like material in insulin treated diabetics.
Horm. Met. Res. 6: 439, 1974.
- 75 Hedig, L.G., Turner, R.C., Harris, E.
C-peptide, proinsulin and insulin responses to fish insulin induced hypoglycemia in the diagnosis of insulinomas.
Diabetes 24 (Suppl.): 412, 1975.
- 76 Service, F.J., Rubenstein, A.H., Horwitz, D.C.
C-peptide analysis in diagnosis of factitious hypoglycemia in an insulin dependent diabetic.
Mayo Clin. Proc. 50: 697, 1975.
- 77 Orci, L., Baetens, D., Dufener, C. e.a.
Hypertrophy and hyperplasia of somatostatin containing D-cells in diabetes.
Proc. Nat. Ac. Sc. USA 73: 1338, 1976.
- 78 Iversen, J.
Inhibition of pancreatic glucagon release by somatostatin in vitro.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33: 125, 1974.
- 79 Alberti, K.G.M.M., Christensen, N.J. Christensen, S.E. e.a.
Inhibition of insulin secretion by somatostatin.
Lancet II: 1299, 1973.

- 80 Unger, R.H., Aguilar-Parada, E., Muller, W.A. e.a.
Studies of pancreatic alpha-cell function in normal and diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 48: 810, 1969.
- 81 Unger, R.H. Ohneda, A., Aguilar-Parada, E. e.a.
The role of aminogenic glucagon secretin in blood glucose homeostasis.
J. Clin. Invest. 48: 810, 1969.
- 82 Unger, R.H., Eisentraut, A.M., McCall, M.S. e.a.
Measurement of endogenous glucagon in plasma and the influence of blood glucose concentration upon its secretion.
J. Clin. Invest. 41: 682, 1962.
- 83 Ohneda, A., Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. e.a.
Control of pancreatic glucagon secretion by glucose.
Diabetes 18: 1, 1969.
- 84 Bloom, S.R., Iversen, J.
Guthormones and the alpha-cell.
Metabolism 25: 1457, 1976.
- 85 Gerich, J.E.
Control of pancreatic glucagon secretion in vivo.
Metabolism 25: 1437, 1976.
- 86 Unger, R.H.
Alpha- and beta-cell interrelationships in health and disease.
Metabolism 23: 581, 1974.
- 87 Rodbell, M., Krans, M.H., Pohl, S.L. e.a.
The glucagon-sensitive adenylyl cyclase system in plasma membranes of rat liver.
J. Biol. Chem. 246: 1861, 1971.
- 88 Machiell, D.J., Sokal, J.E.
Antagonism between the effects of insulin and glucagon in the isolated liver.
Diabetes 18: 724, 1969.
- 89 Jaspen, J.B., Rubenstein, A.H.
Circulating glucagon.
Diabetes 26: 887, 1977.
- 90 Bilbrey, G.L., Falowna, G.R., White, M.G. e.a.
Hyperglucagonemia in uremia, reversal by renal transplantation.
Ann. Int. Med. 82: 525, 1975.
- 91 Kuku, S.F., Jaspen, J.B., Emmanuel, D.S. e.a.
Heterogenicity of plasma glucagon. Circulating components in normal subjects and patients with chronic renal failure.
J. Clin. Invest. 58: 742, 1976.
- 92 Sherwin, R.S., Joshi, P., Hendler, R. e.a.
Hyperglucagonemia in Laennec's cirrhosis.
N. Engl. J. Med. 290: 239, 1974.
- 93 Fisher, M., Sherwin, R.S., Hendler, R. e.a.
Kinetics of glucagon in man. Effects of starvation.
Proc. Nat. Acad. Sc. USA 73: 1735, 1976.

- 94 Unger, R.H.
Glucagon physiology and pathophysiology.
N. Engl. J. Med. 285: 443, 1971.
- 95 Unger, R.H., Orci, L.
The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus.
Lancet I: 14, 1975.
- 96 Alford, F.P., Bloom, S.R., Naborro, J.D.N. e.a.
Glucagon control of fasting glucose in man.
Lancet II: 974, 1974.
- 97 Gerich, J.E., Lorenzi, M., Bier, D.M. e.a.
Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: Evidence for an essential role of glucagon.
N. Engl. J. Med. 292: 985, 1975.
- 98 Meissner, C., Thum, Ch., Beisschcr, W. e.a.
Antidiabetic action of somatostatin, assessed by artificial pancreas.
Diabetes 24: 988, 1975.
- 99 Sherwin, R.S., Fisher, M., Hendler, R.
Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese and diabetic subjects.
N. Engl. J. Med. 294: 455, 1976.
- 100 Felig, P., Wahren, J., Sherwin, R.S.
Insulin, glucagon and somatostatin in normal physiology and diabetes mellitus.
Diabetes 25: 1091, 1976.
- 101 Bloomgarden, Z.T., Liljenquist, J.E., Cherrington, A.D. e.a.
Persistent stimulating effect of glucagon and glucose production despite down regulation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 1152, 1978.
- 102 Kosaka, K., Mijuno, Y., Kuzuya, T.
Reproducibility of the oral glucose tolerance test and the rice meal test in mild diabetes.
Diabetes 15: 901, 1960.
- 103 West, K.M., Wulff, J.A., Reigel, D.G. e.a.
Oral carbohydrate tolerance tests.
Arch. Int. Med. 113: 641, 1961.
- 104 McDonald, G.W., Fisher, G.F., Burnham, C.
Reproducibility of the oral glucose tolerance test.
Diabetes 14: 473, 1965.
- 105 Toeller, M., Knussman, R.
Reproducibility of oral glucose tolerance tests with three different loads.
Diabetologia 9: 102, 1973.
- 106 Olefsky, J.M., Reaven, G.M.
Insulin and glucose responses to identical oral glucose tolerance tests performed forty eight hours apart.
Diabetes 23: 449, 1974.
- 107 Hedstrand, H., Boberg, J.
Statistical analysis of the reproducibility of the intravenous responses to this test in middle aged men.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 4: 331, 1975.

- 108 Olefsky, J.M., Reaven, G.M., Farquhar, J.W.
Effects of weight reduction in obesity.
J. Clin. Invest. 53: 64, 1974.
- 109 Sluiter, W.J., Erkelens, D.W., Terpstra, P., Reitsma, W.D., Doorenbos, H.
Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach. II. Approximation of the peripheral insulin resistance after oral glucose loading.
Diabetes 25: 245, 1976.
- 110 Ackerman, E., Gatewood, C.C., Rose, J.W. e.a.
Model studies of blood glucose regulation.
Bull. Math. Biophys. 27: 21, 1965.
- 111 Kawai, A., Kuzuya, N.
A mathematical approximation of the beta-cell response and the peripheral insulin activity after glucose loading.
Jap. Diab. 20/6: 720, 1977.
- 112 Fajans, S.S., Conn, J.W.
The early recognition of diabetes mellitus.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 82: 208, 1959.
- 113 Erkelens, D.W.
The influence of alcohol and carbohydrate on hypertriglyceridemia.
Dissertatie, Groningen, 1975.
- 114 Terpstra, P.
Orale anticonceptiva, koolhydraat stofwisseling en serum lipiden bij de mens.
Dissertatie, Groningen, 1971.
- 115 Petersen, D.T., Reaven, G.M.
Evidence that glucose load is an important determinant of plasma insulin response in normal subjects.
Diabetes 11: 729, 1971.
- 116 Karam, J.H., Grodsky, G.M., Forsham, P.H.
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay.
J. Am. diet. Ass. 12: 197, 1963.
- 117 Bagdade, J.D., Porte, D. Jr., Brunzell, J.D. e.a.
Basal and stimulated hyperinsulinism: reversible metabolic sequelae of obesity.
J. Lab. Clin. Med. 83: 563, 1974.
- 118 Reaven, G.M., Olefsky, J.M.
Relationship between heterogeneity of insulin responses and insulin resistance in normal subjects and patients with chemical diabetes.
Diabetologia 13: 201, 1977.
- 119 De Vries, O.
Glucose tolerantie, insuline reserve en micro-angiopathie.
Dissertatie, Groningen, 1975.
- 120 Spellacy, W.N.
A review of carbohydrate metabolism and the oral contraceptives.
Am. J. Obst. Gyn. 104: 444, 1969.

- 121 Hausmann, L., Kaffarnik, H.
Einfluss von Ovulationshemmern auf den Glukose Stoffwechsel.
Dtsch. Med. Wschr. 100: 1703, 1975.
- 122 Spellacy, W.N.
Carbohydrate metabolism in male infertility and female fertility control patients.
Fert. Ster. 27: 1132, 1976.
- 123 Carlson, L.A., Lindstedt, S.
The Stockholm prospective study.
Acta Med. Scand. Suppl. 493: 6, 1968.
- 124 Lewis, B., Chait, A., Woolton, I.D.P.
Frequency of risk factors for ischaemic heart disease in a healthy british population.
Lancet I: 141, 1974.
- 125 De Lalla, O.E., Gofman, J.W.
Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins.
Methods Biochem. An. 1: 459, 1954.
- 126 Fredrickson, D.S., Lees, R.S.
A system for phenotyping hyperlipoproteinemia.
Circulation 31: 321, 1965.
- 127 Brunzell, J.D., Chait, A., Bierman, E.L.
Pathophysiology of lipoprotein transport.
Metabolism 27: 1109, 1978.
- 128 Ahrens, A.H., Hirsch, J., Oette, K. e.a.
Carbohydrate induced and fat induced lipemia.
Trans. Ass. Am. Phys. 74: 134, 1961.
- 129 Farquhar, J.W., Frank, A., Gross, R.C. e.a.
Glucose, insulin and triglyceride responses to high and low carbohydrate diets in men.
J. Clin. Invests. 45: 1648, 1966.
- 130 Olefsky, J.M., Farquhar, J.W., Reaven, G.M.
Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia.
Am. J. Med. 57: 551, 1974.
- 131 Bernstein, R.M., Davies, B.M.
Hepatic insulin responsiveness in patients with endogenous hypertriglyceridemia.
Diabetologia 14: 249, 1978.
- 132 Brunzell, J.D., Bierman, E.L.
Plasma triglyceride and insulin levels in familial hypertriglyceridemia.
Ann. Int. Med. 87: 198, 1977.
- 133 McGarry, J.D., Foster, D.W.
Ketogenesis and its regulation.
Am. J. Med. 61: 9, 1976.
- 134 Pykalistö, O.J., Smith, P.H., Brunzell, J.D.
Determinants of human adipose lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal and diet induced activity.
J. Clin. Invest. 56: 1108, 1975.
- 135 Larssen, B., Björntorp, P., Holm, J. e.a.
Adipocyte metabolism in endogenous hypertriglyceridemia.
Metabolism 24: 1375, 1975.

- 136 Joslin, E.P., Lakey, F.H.
Diabetes and hyperthyroidism.
Am. J. Med. Sc. 176: 1, 1928.
- 137 John, H.J.
Hyperthyroidism showing carbohydrate metabolism disturbances. Ten years study and follow-up of cases.
JAMA 99: 620, 1932.
- 138 Kreines, K., Jett, M., Knowles, H.C. Jr.
Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus.
Diabetes 14: 740, 1965.
- 139 Hales, C.M., Hyans, D.E.
Plasma concentrations of glucose, non esterified fatty acid and insulin during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis.
Lancet II: 69, 1964.
- 140 Marks, B.H., Kiem, I., Hills, A.G.
Endocrine influences on fat and carbohydrate metabolism in man. I. Effect of hyperthyroidism on fasting serum fatty acid concentration and its response to glucose ingestion.
Metabolism 9: 1133, 1960.
- 141 Woeber, K.A., Arky, R., Braverman, L.E.
Reversal by guanethidine of abnormal oral glucose tolerance in thyrotoxicosis.
Lancet I: 895, 1966.
- 142 Elrick, H., Hlad, C.J., Arai, Y.
Influence of thyroid function on carbohydrate metabolism and a new method for assessing response to insulin.
Clin. Endocrinol. 21: 387, 1961.
- 143 Holdsworth, C.D., Besser, G.M.
Influence of gastric emptying rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease.
Lancet II: 700, 1968.
- 144 Ortvad Andersen, O., Fruss, Th., Oltesen, B.
Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism.
Acta Endocrinol. 84: 576, 1977.
- 145 Wajchenberg, B.L., Cesar, F.P., Lerne, C.E. e.a.
Effects of adrenergic stimulation and blocking agent in glucose induced insulin responses in human thyrotoxicosis.
Metabolism 27: 1715, 1978.
- 146 De Lange, W.E., Reitsma, W.D., Visser, J.W.E., Doorenbos, H.
De invloed van behandeling van hyperthyreoïdie en myxoedeem op de glucose assimilatie en het gedrag van vrije vetzuren en insuline na intraveneuze glucose toediening.
N.T.v.G. 113: 649, 1969.
- 147 Wajchenberg, B.L., Cesar, F.P., Lerne, C.E. e.a.
Plasma insulin disappearance after intravenous insulin injection in human hyperthyroidism.
Clin. Endocrinol. 8: 233, 1978.

- 148 Randle, P.J., Hales, C.N., Garland, P.B. e.a.
The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
Lancet I: 783, 1963.
- 149 Kotzé, J.P., Steinberg, D.
The effect of the free fatty acid infusion on glucose in normal and streptotocin dogs.
S.A. Med. Tijd. 66: 1655, 1975.
- 150 Hicks, B.H., Taylor, C.I., Vij, S.K. e.a.
Effects of changes in plasma levels of free fatty acids on plasma glucagon, insulin and growth hormone in man.
Metabolism 26: 1011, 1977.
- 151 Ortigosa, J.I., Mendoza, F., Argote, R.M. e.a.
Propranolol effects in plasma glucose, free fatty acid, insulin and growth hormone in Graves' disease.
Metabolism 25: 1201, 1976.
- 152 Ichikawa, Y., Yoshida, K., Kawayoe, M. e.a.
Altered equilibrium between cortisol and cortisone plasma in thyroid dysfunction and inflammatory diseases.
Metabolism 26: 989, 1977.
- 153 Yeung, R.T.T.
Effect of propranolol on plasma growth hormone response in insulin induced hypoglycemia in thyrotoxic patients
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 968, 1973.
- 154 Finkelstein, J.W., Boyar, R.M., Hellman, L.
Growth hormone secretion in hyperthyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 634, 1974.
- 155 Seino, Y., Goto, Y., Taminato, T. e.a.
Plasma insulin and glucagon responses to arginine in patients with thyroid dysfunction.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 1130, 1974.
- 156 Olefsky, J.M.
The insulin receptor: its role in insulin resistance of obesity and diabetes.
Diabetes 25: 1154, 1976.
- 157 Kobayashi, M., Meck, J.C.
Increased insulin binding to circulating monocytes insulin receptors in hyperthyroid patients.
The Endocrine Society, Program and Abstr. 58th ann. meeting 1: 299, 1976.
- 158 Lenzini, S.
Dose response studies on the inhibition of thyroid hormones on insulin secretion in the rat.
Metabolism 27: 81, 1978.
- 159 Porte, D. Jr.
A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrin in man.
J. Clin. Invest. 46: 86, 1976.
- 160 Coulambe, P., Dussault, J.H., Walker, P.
Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism.
Metabolism 25: 973, 1976.

- 161 Wiener, L., Sout, B.L., Cox, J.W.
Influences of beta sympathetlic blockade (propranolol) in the hemodynamics of hyperthyroidism.
Am. J. Med. 46: 223, 1969.
- 162 Imura, H., Seino, Y., Ikeda, M. e.a.
Impaired plasma insulin response to arginine in hyperthyroidism.
Diabetes 25: 961, 1976.
- 163 Wajchenberg, B.L., Cesar, F.P., Lerne, C.E. e.a.
Carbohydrate metabolism in thyrotoxicosis: studies on insulin secretion before and after remission from the hyperthyroid state.
Horm. Met. Res. 10: 294, 1978.
- 164 Zamzazil, V., Nedviková, J., Felt, V. e.a.
The influence of thyroid function on the diabetogenic action of triamcinolone in man.
Horm. Met. Res. 8: 282, 1976.
- 165 Yamada, TY., Ohtake, M., Kotani, M.
A device for expressing the insulin-glucose relationship in diabetes, hyper- or hypothyroidism and chronic hepatitis.
J. Am. Geriatrics Soc. 25: 57, 1977.
- 166 Felig, P., Wahren, J.
Fuel homeostatis in exercise.
N. Engl. J. Med. 293: 1078, 1975.
- 167 Issekutz, B. Jr.
Energie mobilization in exercising dogs.
Diabetes 28, Suppl. I: 39, 1979.
- 168 Rennie, M.J., Park, D.M., Sulaiman, W.R.
Uptake and release of hormones and metabolites by tissues of exercising leg in man.
Am. J. Phys. 231: 967, 1976.
- 169 Vranic, M., Kawamai, R.
Essential roles of insulin and glucagon in regulating glucose fluxes during exercise in dogs.
Diabetes 28, Suppl. I: 45, 1979.
- 170 Koivisto, V.A., Felig, P.
Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients.
N. Engl. J. Med. 298: 79, 1978.
- 171 Wahren, J., Felig, P., Hendler, R. e.a.
Glucose and amino acid metabolism during recovery after exercise.
J. Appl. Phys. 34: 838, 1973.
- 172 Ahlberg, G., Felig, P.
Influencle of glucose ingestion on the fuel hormone response during prolonged exercise.
J. Appl. Physiol. 41: 683, 1976.
- 173 Ahlberg, G., Felig, P.
Substrate utilization during prolonged exercise preceded by ingestion of glucose.
Am. J. Phys. 233: 188, 1977.
- 174 Seman, V.R., Koivisto, A., Grantham, P. e.a.
Increased insulin binding to monocytes after acute exercise inl normal man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 216, 1978.

- 175 Fahlen, M., Sternberg, J., Björntorp, P.
Insulin secretion in obesity after exercise.
Diabetologia 8: 141, 1972.
- 176 Singh, S.P., Patel, D.G.
Effects of ethanol on carbohydrate metabolism. Influence on oral glucose tolerance test.
Metabolism 25: 239, 1976.
- 177 Colwell, A.R. Jr., Feinzimmer, M., Cooper, D. e.a.
Alcohol inhibition of cyclic AMP induced insulin release.
Diabetes 22: 854, 1973.
- 178 Shah, J.H., Wangsurawat, N., Aron, P.P.
Effect of ethanol on stimulus induced insulin secretion and glucose tolerance. A study of mechanisms.
Diabetes 26: 271, 1977.
- 179 Patel, D.G., Singh, S.P.
Effects of ethanol and its metabolites on glucose mediated insulin release from isolated islets of rats.
Metabolism 28: 85, 1979.
- 180 Metz, R., Berger, S., Mako, M.
Potentiation of the plasma insulin response to glucose by prior administration of alcohol.
Diabetes 18: 517, 1967.
- 181 Friedenber, R., Metz, R., Mako, M.
Differential plasma insulin response to glucose and glucagon stimulation following ethanol priming.
Diabetes 20: 397, 1971.
- 182 Nikkilä, E.A., Taskinen, M.
Ethanol induced alterations of glucose tolerance, postglucose hypoglycemia and insulin secretion in normal, obese and diabetic subjects.
Diabetes 24: 933, 1975.
- 183 Kühl, C., Andersen, O., Lindhaer Jensen, S. e.a.
Effect of ethanol on the glucose mediated insulin release in triply catheterized anesthetized pigs.
Diabetes 25: 752, 1976.
- 184 Taskinen, M.R., Nikkilä, E.A.
Nocturnal hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia following moderate evening intake of alcohol.
Acta Med. Scand. 202: 173, 1977.
- 185 Lochner, A., Wulff, J., Madison, L.L.
Ethanol induced hypoglycemia. The acute effects of ethanol on hepatic glucose output and peripheral glucose utilization in fasted dogs.
Metabolism 16: 1, 1967.
- 186 Sereny, G., Endrenyi, L.
Mechanism and significance of carbohydrate intolerance in chronic alcoholism.
Metabolism 27: 1041, 1978.

- 187 McMonagle, J., Felig, P.
Effects of ethanol ingestion on glucose tolerance and insulin secretion in normal and diabetic subjects.
Metabolism 24: 625, 1975.
- 188 Bar, R.S., Garden, P., Roth, J. e.a.
Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients.
J. Clin. Invest. 58: 1123, 1976.
- 189 Olefsky, J.M., Reaven, G.M.
Insulin binding in diabetes.
Diabetes 26: 680, 1977.
- 190 Bar, R.S., Roth, J.
Insulin receptor status in disease states of man.
Arch. Int. Med. 137: 474, 1977.
- 191 Soll, A.H., Kahn, C.R., Neville, D.M. Jr. e.a.
Insulin receptor deficiency in genetic and acquired obesity.
J. Clin. Invest. 56: 769, 1975.
- 192 Gavin, J.R., Roth, J., Neville, D.M. Jr. e.a.
Insulin dependent regulation of insulin receptor concentrations.
A direct demonstration in cell culture.
Proc. Nat. Ac. Sc. USA 71: 84, 1974.
- 193 Livingstone, J.N., Purvis, B.J., Lockwood, D.H.
Insulin induced changes in insulin binding and insulin sensitivity of adipocytes.
Metabolism 27: 2009, 1978.
- 194 Beck-Nielsen, H., Pedersen, O.
Insulin receptors on monocytes of young healthy persons correlated with glucose tolerance and insulin sensitivity.
Diabetologia 14: 159, 1978.
- 195 Kolterman, O.G., Reaven, G.M., Olefsky, J.M.
Relationship between in vivo insulin resistance and decreased insulin receptors in obese man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 487, 1979.
- 196 Beck-Nielsen, H., Pedersen, O., Schwartz Schensen, N.
Effects of diet on the cellular insulin binding and insulin sensitivity in young healthy subjects.
Diabetologia 15: 37, 1978.
- 197 De Pino, R., Bertoli, A., Greco, A.V.
The effect of food intake on insulin receptor in man.
Acta Endocrinol. 90: 473, 1979.
- 198 Muggeo, M., Bar, R.S., Roth, J.
Change in affinity of insulin receptors following oral glucose in normal adults.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 1206, 1977.
- 199 Permuth, M.A., Delmez, J., Stensen, W.
Effects of carbohydrate restriction on the hypoglycemic phase of the glucose tolerance test.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 1088, 1976.

- 200 Gayet, R., Guillaumic, M.
La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral démontrée par des transplantations de pancréas. Experiences sur des animaux normaux.
C.R. Soc. Biol. Paris 97: 1613, 1927.
- 201 Raskin, P.
Treatment of diabetes mellitus: the future.
Metabolism 28: 780, 1979.
- 202 Sutherland, D.E.R., Matas, A.J., Najarian, J.S.
Pancreas and islet transplantation.
World. J. Surg. 1: 185, 1977.
- 203 Pickup, J.C., Keen, H., Parsons, J.A. e.a.
Continuous, subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia.
Br. Med. J. 1: 204, 1978.
- 204 Tamborlane, W.V., Sherwin, R.S., Genet, M. e.a.
Administration of insulin juvenile diabetics via portable pump.
N. Engl. J. Med. 300: 573, 1979.
- 205 Deckert, T., Nerup, B.
Regulation of brittle diabetics by a preplanned insulin infusion program.
Diabetologia 12: 573, 1976.
- 206 Irsigler, K., Kritz, H.
Long term continuous intravenous insulin therapy with a portable insulin dosage regulating apparatus.
Diabetes 28: 196, 1979.
- 207 Pickup, J.C., Keen, H., Parsins, J. e.a.
Continuous subcutaneous insulin infusion: improved blood glucose and intermedian metabolite control in diabetics.
Lancet I: 1255, 1979.
- 208 Tamborlane, W.V., Sherwin, R.S., Genet, M. e.a.
Restoration of normal lipid and aminoacid metabolism in diabetic patients treated with a portable insulin infusion pump.
Lancet I: 1258, 1979.
- 209 Blackshear, P.J., Rohde, T.D., Grotting, J.C.
Control of blood glucose in experimental diabetes by means of a totally implantable insulin infusion device.
Diabetes 28: 634, 1979.
- 210 Kerner, W., Beischer, W., Pfeiffer, E.F.
Comparison of diurnal blood glucose control in juvenile diabetics under feedback controlled and preprogrammed insulin infusion.
Exc. Med. 481: 118, 1979 (abstr.).
- 211 Bonnafé, M.
General review of automated in vivo blood glucose monitoring.
Horm. Met. Res. Supl. 7: 2, 1977.
- 212 Weller, C., Lidner, A., Macoulay, A. e.a.
Continuous in vivo determination of blood glucose in human subjects.
Ann. N.Y. Ac. Sc. 87: 658, 1960.

- 213 Albisser, A.M., Leibel, B.S., Ewart, T.G. e.a.
An artificial endocrine pancreas.
Diabetes 23: 389, 1974.
- 214 Albisser, A.M., Leibel, B.S., Ewart, T.G. e.a.
Clinical control of diabetes by an artificial pancreas.
Diabetes 23: 397, 1974.
- 215 Pfeiffer, E.F., Thum, C.H., Clemens, A.H.
The artificial beta-cell. A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (Glucose Controlled Insulin Infusion System).
Horm. Met. Res. 6: 339, 1974.
- 216 Botz, C.K., Leibel, B.S., Zing, W. e.a.
Comparison of peripheral and portal routes of insulin infusion by a computer controlled insulin infusion system. (Artificial Endocrine Pancreas).
Diabetes 25: 691, 1976.
- 217 Horwitz, D.L., Gonen, BN., Zeidler, A. e.a.
An 'artificial beta-cell' for control of diabetes. Comparison of glucose and free insulin levels with those achieved by subcutaneous insulin.
Diabetes 26 (Suppl. 1): 376, 1977.
- 218 Santiago, J.V., CLemens, A.H., CLarke, W.L. e.a.
Closed loop and open loop devices for blood glucose control in normal and diabetic subjects.
Diabetes 28: 71, 1979.
- 219 Marliss, E.B., Murray, F.D., Stones, E.F.
Normalisation of glycemia in diabetes during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas.
Diabetes 26: 663, 1977.
- 220 Pfeiffer, E.F., Beischer, W., Kerner, W.
The artificial endocrine pancreas in clinical research.
Horm. Met. Res. Suppl. 7: 95, 1977.
- 221 Clarke, W.L., Thomas, L.M.S., Santiago, J.V.
Clinical evaluation and preliminary studies on the use of an artificial pancreatic beta-cell in juvenile diabetes mellitus.
J. Pediatrics 91: 590, 1977.
- 222 Karam, J.H., Lorenzi, M., Young, C.W.
Feedback-controlled dextrose infusion during surgical management of insulinomas.
Am. J. Med. 66: 675, 1979.
- 223 Kudlow, J.E., Albisser, A.M., Angel, A. e.a.
Insulinoma resection facilitated by the artificial endocrine pancreas.
Diabetes 27: 774, 1978.
- 224 Nattrass, M., Alberti, K.G.M., Dennis, K.J. e.a.
A glucose controlled insulin infusion system for diabetic women during labour.
Br. Med. J. 2: 599, 1978.
- 225 Kerner, W., Beischer, W., Tamaš, G.Y. e.a.
Die Insulinbehandlung des entgleiten Diabetes Mellitus mit einem kunstlichen endokrinen Pancreas.
Dtsch. Med. Wschr. 102: 1500, 1977.

- 226 Lambert, A.E., Buysschaert, M., Marchand, E. e.a.
Determination of insulin requirements in brittle diabetic patients by the artificial pancreas.
Diabetes 27: 825, 1978.
- 227 Mirouze, J., Selam, J.L., Pham, T.C. e.a.
Sustained insulin induced remissions of juvenile diabetes by means of an external pancreas.
Diabetologia 14: 223, 1978.
- 228 Kerner, W., Schock, D., Schultz, M. e.a.
The influence of normoglycemia on serum concentrations of growth hormone, glucagon and free fatty acids in juvenile diabetics.
Workshop on artificial beta-cell in diabetes research and management. Abstracts 101 DF 25, 1979.
- 229 Zimman, B., Stokes, E.F., Albisser, A.M. e.a.
The metabolic response to glycemic control by the artificial pancreas in diabetic man.
Metabolism 28: 511, 1979.
- 230 Beischer, W., Schmid, M., Kerner, W. e.a.
Insulin selfinhibition in vivo in healthy and overweight subjects.
Workshop on artificial beta-cell in diabetes research and management. Abstracts 101 DF 14, 1979.
- 231 Clemens, A.H., Chang, P.H., Meyers, R.W.
The development of Biostator, a Glucose Controlled Insulin Infusion System (GCIIS).
Horm. Met. Res. Suppl. 7: 29, 1977.
- 232 Clemens, A.H., Chang, P.H., Meyers, R.W.
Le développement d'un système automatique d'infusion d'insuline contrôlé par la glycémie, son système de dosage de glucose et ses algorithmes de contrôle.
Proc. J. Ann. de Diabétologie de l'Hotel-Dieu Paris. Flammarion Paris 1976.
- 233 Clarke, W.L., Santiago, J.V., Kipnis, D.M.
The effect of hyperglucagonemia on blood glucose concentrations and on insulin requirements in insulin requiring diabetes mellitus.
Diabetes 27: 649, 1978.
- 234 Raskin, P., Unger, R.H.
Effects of exogenous hyperglucagonemia in insulin treated diabetics.
Diabetes 26: 1034, 1977.
- 235 Rizza, R.A., Gerich, J.E.
Persistent effect of sustained hyperglucagonemia on glucose production in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 352, 1979.
- 236 Hoffman, W.
A rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine.
J. Biol. Chem. 120: 51, 1937.
- 237 Mosinger, F.
Photometric adaptation of Dole's microdetermination of free fatty acids.
J. Lipid Res. 6: 157, 1965.

- 238 Visser, J.W.E.
Enkele klinisch-chemische onderzoeken naar metabole interrelaties.
Dissertatie Groningen, 1976.
- 239 May, J.F.
Epidemiological cardiology. Ischaemic heart disease study Vlagtwedde 1970.
Dissertatie Groningen, 1974.

